

THESIS

MARBURG

1968

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof.-Dr. med. M. Schwaiger

**Geschlechtschromatin in malignen
Tumoren des Magen - Darm-, Nieren-
Blasen-, weiblichen Genitaltraktes
und der Mamma**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rainer Cabell

aus Kiel

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof.-Dr. med. M. Schwaiger

**Geschlechtschromatin in malignen
Tumoren des Magen - Darm-, Nieren-
Blasen-, weiblichen Genitaltraktes
und der Mamma**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rainer Cabell

aus Kiel

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 19. Februar 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. Hupe

Correferent: Prof. Dr. med. R. Buchholz

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	9
III. Ergebnisse	19
IV. Diskussion	42
V. Zusammenfassung	50
VI. Literaturverzeichnis	52

Lebenslauf

Akademische Lehrer

I. EINLEITUNG

=====

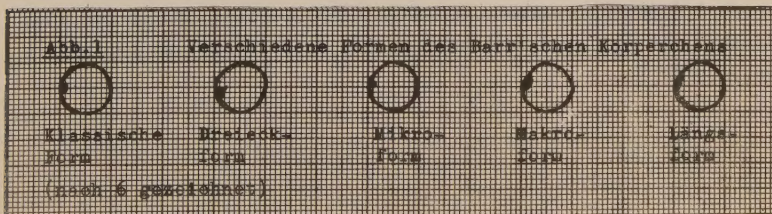
1). Definition und Anwendung des Barr'schen Körperchens.

Das Barr'sche Körperchen (oder Geschlechtschromatin oder Sex-Chromatin) ist ein Zellkernmerkmal, das zur Unterscheidung von männlichen und weiblichen Zellen in normalem Gewebe und in Tumoren herangezogen wird. Es wurde 1949 von BARR und Mitarbeitern (3) zuerst in den Nervenzellen der Katze entdeckt und als "Nukleolus-Satellit" bezeichnet. Besondere Bedeutung hat es erlangt bei der Frage einer wirkungsvollen Hormontherapie des Mamma-Carcinoms und seiner Metastasen (4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19, 21, 24, 25, 30, 32, 35, 41, 43, 44, 51, 52). In letzter Zeit wird sein Wert hierfür stark infrage gestellt (45, 54).

2). Gestalt und Lage des Barr'schen Körperchens im Zellkern.

Das Barr'sche Körperchen ist von homogener, basophiler Struktur (9). Elektronenoptisch ähnelt es dem übrigen Kernchromatin: es ist stark zerklüftet; es finden sich opake Granula von ungefähr 120 Angström im Durchmesser und daneben fädige Elemente von Bruchteilen eines Mikrons (24). Seine Abgrenzung gegen das Kerninnere ist scharf (37). Es wurde eine Größe von 1,2 - 1,42 μ Länge und 0,7 - 0,87 μ Breite gemessen (37).

Früher wurden bei der Auszählung drei Positionen des Barr'schen Körperchens innerhalb des Kerns berücksichtigt: membranständig, frei im Kernplasma und dem Nukleolus anhängend (3). Weitere Untersuchungen ergaben aber, daß besonders die Verwertung des membranständigen Barr'schen Körperchens die größte Aussagekraft aufweist (52). Die Gestalt des Barr'schen Körperchens ist nach HIENZ (20) plankonvex, nach ZANELLA und Mitarbeitern (54) bikonvex. Eine noch feinere Einteilung seiner Gestalt haben BOHLE und HIENZ getroffen (6).



Die dreieckige Form kann man sich entstanden denken aus einem einige μ langen Stäbchen, das ungefähr in der Mitte winkelig geknickt worden ist (49).

3). Darstellung der Barr'schen Körperchen im histologischen Präparat.

Bei der Fixation der ausgezählten Präparate wurden von den einzelnen Untersuchern verschiedene Lösungen und Methoden angewandt: Formalin (17,18,30,46), Formalin + 20%iger Alkohol (36), 95%iger Alkohol (29), Äthanol (30) und Davidson'sche Lösung (27). Alle Präparate wurden als Paraffinschnitte weiterverarbeitet. Andere Präparate wurden in Formalin fixiert und im Gefrierschnittverfahren weiterverarbeitet (17).

Als optimale Schnittdicke der Objektträgerpräparate erwies sich 5 - 8 μ (12,17,19,31,43,46,50).

Die Skala der angewandten Färbemethoden ist sehr umfangreich: Feulgen (3,9,12,20,27,36,43,46,50), Hämatoxylin-Eosin (17,18,30,31,36,46,54), Thionin (9,27,29), Ribonuclease-Gallocyanin (9), Phloxin-Methylen (31), van Gieson (30), Pas-Hämatoxylin nach Mayer (26), Orcein (26), "fast green" (30), "Biebrich-scarlet" (30). Andererseits halten EHLERS und HIENZ jede Färbemethode bei gutem Einarbeiten für geeignet (9).

Die Auszählung unter dem Mikroskop soll am günstigsten mit Ölimmersion und 1000 - 1600-facher Vergrößerung erfolgen (8,17,26,30,50,54).

4). Vorkommen der Barr'schen Körperchen.

a). in normalem Gewebe

Nachdem das Geschlechtschromatin bei verschiedenen Tieren nachgewiesen worden war (38,46), wurden auch Körpergewebe des Menschen daraufhin untersucht: Epidermis (22,27,46), Mundschleimhaut (8,22,49), die gesunde Plazenta (9,22), Amnion-epithel (49), Mammagewebe (27,31), Fibroblastenkulturen (48,49), Lymphozyten (50) und verschiedenste andere Gewebe und Organe (8,20,22).

Bei diesen Untersuchungen kam heraus, daß bei der Haut weiblicher Probanden der Gehalt an Geschlechtschromatin wenigstens 40%, bei männlichen Probanden höchstens 20% betrug (8,9, 22,27,46). In den Schleimhautepithelien des Mundes (8,49), in Mammagewebe (27,31), in Fibroblastenkulturen (48,49) fanden sich ähnliche Verhältnisse. Nur bei dem Plazentagewebe lagen die Werte für männliches Gewebe nicht über 3%, für weibliches Gewebe zwischen 8 und 20% (9,22). Selbst bei Embryonen von 1,7 mm Scheitelsteißlänge, lange vor der Gonadenanlage, wurde dieser Unterschied im Geschlechtschromatinreichtum der Zellen zwischen beiden Geschlechtern gefunden (53).

b). In Tumoren.

b 1). in gutartigen Tumoren

Gutartige Mammatumoren - wie Adenofibrome und Gynäkomastien - verhalten sich zum überwiegenden Teil wie normales Gewebe (12,19, 22,54).

Gutartige "Prostatatumoren" - wie Adenomyofibromatose der periurethralen Drüsen - zeigen bei der Geschlechtschromatinauszählung nur Werte im geschlechtschromatinarmen Bereich (54).

Bei den Teratomen fielen schon Abweichungen gegenüber den bisherigen Ergebnissen auf. Im Ovar war der Geschlechtschromatingehalt entsprechend dem normaler weiblicher Zellen (20,22, 33), im Hoden fiel meist im Verhältnis 50 : 50 eine Diskrepanz zwischen Geschlechtschromatingehalt der Teratomzellen und der normalen männlichen Zellen auf (6,20,22,33). Allerdings blieben diese Ergebnisse nicht unwidersprochen; es wurde gerade im Ovar und nicht im Hoden die beschriebene Diskrepanz entdeckt (22,24).

Gutartige Tumoren des Uterus weisen unterschiedlich hohe Werte auf (8).

b 2). in bösartigen Tumoren

In der Frage, ob in bösartigen Tumoren ein höherer Gehalt (20) oder ein niedrigerer Gehalt (22,27) an Geschlechtschromatin im Vergleich zu den gutartigen Tumoren und normalem Gewebe vorzufinden ist, gehen die Meinungen auseinander. Im allgemeinen

zeigt der Prozentsatz an Geschlechtschromatin bei Carcinomen der Frau, mit Ausnahme des Mamma-Carcinoms, die typischen Werte für das weibliche Geschlecht (42,44); bei Carcinomen des Mannes, mit seltenen Ausnahmen des Mamma-Carcinoms und des Prostata-Carcinoms, ist kein Geschlechtschromatin vorhanden (42,44). Im einzelnen soll es bei den verschiedenen Tumorarten wie folgt aussehen:

Bei Bronchialcarcinomen der Männer wurden 6 - 28% (durchschnittlich 17,38%) Geschlechtschromatin gefunden (18).

Bei Disgerminomen liegt eine Diskrepanz zwischen Geschlechtschromatinreichtum des Tumors und des sonstigen Patientengewebes vor (24).

Bei bösartigen Tumoren des Magen-Darmtraktes reichen die Werte bei Frauen von 1 - 30%, bei Männern von 1 - 10% (8).

Mamma-Carcinome sind am ausgiebigsten von allen Tumorarten untersucht worden. Hier tauchten auch zuerst die Unterscheidungsversuche in verschiedenes Kerngeschlecht der Tumoren auf. Es fiel dabei in vielen Fällen eine Diskrepanz zwischen dem gefundenen Kerngeschlecht des Tumors und dem des Tumorträgers auf. Als Abgrenzung wählte man für sogenannte männliche oder vorsichtiger gesagt Barr-negative Tumoren den Spielraum von insgesamt 0 - 10% Geschlechtschromatin, mit gewissen Unterschieden nach unten bei den einzelnen Untersuchern, und bei sogenannten weiblichen oder vorsichtiger gesagt Barr-positiven Tumoren ab 10 - 15% Geschlechtschromatin, mit einigen Unterschieden nach oben hin bei den einzelnen Untersuchern (2,9,13,19,22,30,35,45). In vielen Fällen war das Verhältnis der Barr-positiven zu den Barr-negativen Tumoren bei Frauen ungefähr 2 : 1 (2,17,20,24,30), in anderen Fällen etwa 1 : 1 bzw. 1:1,5 (5,35,41); ZANELLA und Mitarbeiter sahen nur in 10% heterosexuelles Verhalten (54), HIENZ nur eine Diskrepanz bei Tumorträgerinnen (24). Bei Männern wurde entsprechend ein Verhältnis 2 : 1 der Barr-negativen zu den Barr-positiven gesehen (20). Aber auch diese nach den Ergebnissen klaren Unterscheidungen in zwei Tumorgeschlechter wurden von anderen bestritten. In einem Spielraum von insge-

samt 2 - 71% (12,14,15,19) wurde nur eine natürliche Schwankungsbreite gesehen und eine Unterteilung in sogenannte männliche oder weibliche Tumoren abgelehnt (12,15).

In den malignen Tumoren des Nieren-Blasentraktes liegen die Werte bei 1 - 10% (8).

Bei Prostata-Carcinomen wurden meist Werte von 0% gefunden (9,14), allerdings einmal auch vereinzelte Fälle bis zu 9% Geschlechtschromatin (54). Heterosexuelles Verhalten wird in 10% der Fälle behauptet (54).

In den Zellen bösartiger Tumoren des Ovars wurde Sexchromatin in 1 - 50% gefunden (8), in Cervixcarcinomen in 11 - 30%, in Corpuscarcinomen in 31 - 50% (8). Auch hier versuchte man zwei verschiedene Tumorgeschlechter zu unterscheiden und fand einmal eine Diskrepanz zwischen Tumor- und Patientengeschlecht bei Cervixcarcinomen (23), ein anderes Mal bei Cervix- und Corpuscarcinomen (24). Dagegen behaupten andere eine völlige Übereinstimmung von Tumor- und Trägergeschlecht bei Portiocarcinomen (18); bei ihnen liegt die Geschlechtschromatin-Häufigkeit zwischen 55 und 76% (durchschnittlich 67,2%).

Weiterhin versuchte man Sarkome auszuzählen. Bei Lymphosarkomen mißlang das. Sonstige Sarkome waren bei Männern sämtlich Barr-negativ, bei Frauen im Verhältnis von ungefähr 1:1 unterschiedlichen Kerngeschlechts (50).

5). Bedeutung und Herkunft des Barr'schen Körperchens.

Da das Barr'sche Körperchen aus DNS besteht, dachte man sehr bald an einen Zusammenhang mit den Chromosomen. Viele Autoren kamen zu der Vermutung, daß von den beiden X-Chromosomen eines weiblichen diploiden Chromosomensatzes das eine heterozyklisch sei, d.h., es nimmt nicht an dem normalen Zyklus: Entspiralisierung - Replikation - Spiralisierung teil, sondern bleibt während der Interphase kondensiert, also sichtbar. Es soll sich dann verzögert und später replizieren (3,14,16,29,40,44,48,50). Für polyploide Zellen würde darnach gelten: Anzahl der Barr'schen

Körperchen = Ploidiegrad - 1 (16,29,53). Soweit scheint es für Zellen normalen menschlichen Gewebes zu gelten. Bei besonderer optischer Vergrößerung läßt sich allerdings eine Zweiteilung des Barr'schen Körperchens feststellen, sodaß es auch aus zwei Heterochromosomen XX entstanden sein könnte (53).

Bei Tumorzellen allerdings kommt man mit dieser alleinigen Erklärung nicht mehr aus. In Tumoren, besonders in bösartigen, herrscht meist eine wesentlich höhere Teilungsfrequenz und Stoffwechselaktivität der Zellen. Es werden deshalb meist auch höhere und besonders häufig unvollständige Ploidiesätze gefunden (13). Vor allem kamen hier auch viele Tumorzellen eines weiblichen Organismus vor, die kein oder sehr wenig Geschlechtschromatin aufwiesen. Wie ist das nun zu erklären? Verschiedene Deutungsmöglichkeiten wurden hier versucht. Das X-Chromosom, das das Barr'sche Körperchen bildet, könnte nach dem Gesetz des Zufalls an den chromosomalen Veränderungen, denen besonders die bösartige Tumorzelle ausgesetzt ist, teilnehmen. Vielleicht gehen auch während des Kanzerisierungsprozesses inaktive (= heterozyklische) in aktive (= isozyklische) Chromosomen über und umgekehrt (24). Besonders die Diskrepanz zwischen Tumor- und Trägergeschlecht bei Cervix- und Mamma-Carcinomen gibt zu denken: vielleicht geht das heteropyknotische (= heterozyklische) X-Chromosom während des Kanzerisierungsprozesses verloren oder es tritt nur eine Polysomie der isopyknotischen (= isozyklischen) X-Chromosomen ein, während die heteropyknotischen verloren gehen oder auch umgekehrt (23). In Tumorzellen kann außerdem noch eine unterschiedliche Aktivität, d.h. Sichtbarwerden, des heterozyklischen X-Chromosoms bestehen (16). Es bleibt zunächst noch ungeklärt, ob beim Tumorwachstum nicht auch Autosomen an der Chromosomenzentrenbildung, d.h. der Bildung der Barr'schen Körperchen teilhaben (27,50).

Je größer die Einheitlichkeit der Zellpopulation ist, desto höhere Geschlechtschromatinwerte können auf jeden Fall gefunden werden (43). Vielleicht ist nun mit der Kondensation des heterozyklischen X-Chromosoms eine Inaktivierung der Gene verbunden;

es können auch verschiedene Grade von Kondensation (= Sichtbarwerden = Inaktivität) vorliegen (48,50). In Tumorzellen dagegen sind diese regulativen Effekte möglicherweise aufgehoben (50).

Über diese Bezugsetzung zum Chromosomenstatus hinaus wurden auch Zusammenhänge mit dem Zellstoffwechsel und den weiblichen und männlichen Hormonen erörtert. Das Barr'sche Körperchen wird als von allen Faktoren unabhängiges, sehr konstantes Kernmerkmal (45), als tertiäres Geschlechtsmerkmal aufgrund geschlechtsspezifischer bzw. - abhängiger Stoffwechselvorgänge (9,38) betrachtet. Vielleicht auch vollzieht sich die Abgabe nukleolarer Substanzen in das Zytoplasma nach geschlechtsspezifischen Unterschieden über das membranständige Barr'sche Körperchen als Leitbahn (22). Da bei Mann und Frau große Unterschiede im Geschlechtschromatingehalt der Zellen bestehen, können auch Zusammenhänge mit den weiblichen und männlichen Körperhormonen bestehen, die ja bei beiden Geschlechtern gleichzeitig, nur in verschiedener Verteilung vorkommen. Es wurde z.B. gefunden, daß bei einem hohen Östrogenspiegel in hormonabhängigen Organen ein überwiegend weibliches, bei einem hohen Androgenspiegel ein überwiegend männliches Tumorgeschlecht auftritt (5,35,52). Auch scheint bei Störungen des normalen Wachstums z.B. des Mammagewebes die Ursache im Hypophysen-NNR-Ovarium-System zu liegen (52). Das Hormonmuster könnte auf dem Wege des Zellstoffwechsels über Auftreten oder Nichtauftreten der Barr'schen Körperchen entscheiden (18). "Der Chromatinfund wäre dann das Merkmal des in dem Tumor überwiegenden Karyotyps, der unter dem Hormonmilieu besonders gedeiht, das bei seiner Entstehung eine zumindest prägende Rolle gespielt hat" (42). Dagegen spricht allerdings wiederum, daß Hormonumstellungen in den verschiedenen Lebensaltern nicht zu Auswirkungen auf die Verteilung des Geschlechtschromatins führen. In Tumorzellen, die an der Grenze des Beginns regressiver Veränderungen stehen, sind besonders ausgeprägte Formen Barr'scher Körperchen zu finden (18).

6). Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

Die bisher wenig untersuchten Tumorgruppen - Carcinome des weiblichen Genitaltraktes, des Magen-Darmtraktes, der Niere und Blase - sollen auf ihren Geschlechtschromatingehalt hin untersucht werden. Als Überprüfung wird außerdem eine kleine Gruppe Mammacarcinome mit ausgezählt. Außerdem sollen Gallocyanin-Chromalaun - und Feulgen-Färbung miteinander verglichen werden.

Im Anschluß daran sind die Fragen über Zusammenhänge zwischen Tumor- und Trägergeschlecht, zwischen Primärtumor und Metastase oder Rezidiv und zwischen Geschlechtschromatinreichtum des Tumors und seiner Prognose zu beantworten.

II. MATERIAL UND METHODIK.

1). Herkunft und Aufteilung des Materials.

Das Material stammt aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik und der Universitäts-Frauenklinik Marburg. Es setzt sich folgendermaßen zusammen:

a). aus der Chirurgischen Universitätsklinik

Tabelle 1

Gesamtzahl der Fälle: 79

davon auszählbar	70
nicht verwertbar	9

Nach der Organ-Lokalisation und dem Geschlecht der Tumorträger geordnet:

Tabelle 2

(ausgezählte Fälle)

Organlokalisation	Anzahl	nach dem Tumorträgergeschlecht geordnet davon:	
		weiblich	männlich
Magen-Ca	24	10	14
Dickdarm-Ca	33	16	17
Nieren-Ca (Hypernephrom)	5	1	4
Blasen-Ca	1	1	-
Mamma-Ca	7	7	-
Gesamtzahl	70	35	35

Nach Jahrgängen der Gewebsentnahme geordnet:

Tabelle 3

Jahrgang	Anzahl	nicht auszählbar
1964	5	2
1965	42	4
1966	23	3
Gesamtzahl	70	9

Von der Gesamtzahl 70 der verwertbaren Fälle sind folgende als Tumorgewebe mit zugehöriger Lymphknotenmetastase erfaßt:

Tabelle 4

Gesamtzahl der Fälle: 5

davon:

nach Organlokalisation des Primärtumors	Anzahl	Geschlecht des Tumorträgers	
		weiblich	männlich
Magen-Ca	3	1	2
Dickdarm-Ca	1	1	-
Mamma-Ca	1	1	-
Gesamtzahl	5	3	2

b). Aus der Universitäts-Frauenklinik:

Tabelle 5

Gesamtzahl der Fälle: 141

davon auszählbar: 137

nicht verwertbar: 4

Die verwertbaren Fälle wurden nach folgenden Gesichtspunkten aufgegliedert:

Tabelle 6a

<u>Organlokalisation</u>	<u>Anzahl</u>
Ovarial-Ca	8
Corpus-Ca	28
Collum-Ca	51
Vulva-Ca/Scheiden-Ca	11
Mamma-Ca	20
Dickdarm-Ca	1
Gesamtzahl	119

Tabelle 6 b

	Anzahl	Primärtumor wahrscheinlich	
Solitär-Metastase (ohne Primärtumor)	9	Ovarial-Ca	3
		Collum-Ca	1
		Magen-Darm-/Pankreas-Ca	3
		Mamma-Ca	1
		fraglich	1
Rezidive (n.Operation od.Bestrahlg.)	9	Collum-Ca	6
		Corpus-Ca	2
		Mamma-Ca	1
Gesamtzahl	18		

Nach Jahrgängen der Gewebsentnahme geordnet:

Tabelle 7

Jahrgang	Anzahl	nicht auszählbar
1960	2	-
1961	2	-
1962	72	1
1963	61	3
Gesamtzahl	137	4

Von der Gesamtzahl 137 der verwertbaren Fälle sind als Tumorgewebe mit dazugehöriger Metastase erfaßt:

Tabelle 8 a

Gesamtzahl der Fälle: 1

Art des Primärtumors: Ovarial-Ca

Als Primärtumor mit dazugehörigem Rezidiv konnten ausgezählt werden:

Tabelle 8 b

Gesamtzahl der Fälle: 2

Art des Primärtumors: 2 x Collum-Ca.

c). Zusammenfassung zusammengehöriger Fälle:

Bei der Bearbeitung wurden Fälle aus beiden Kliniken mit der gleichen Tumorart zusammengefaßt:

Tabelle 9

Organlokalisation	Anzahl	Geschlecht des Tumorträgers	
		weiblich	männlich
Tumoren des Magen-Darmtraktes	58	27	31
davon:			
Tumoren des Dickdarms	34	17	17
davon:			
Tumoren des Coecums	3	1	2
Tumoren des Colons	2	2	-
Tumoren des Sigma	8	4	4
Tumoren des Rektums	21	10	11
Tumoren der Mamma	27	27	-

Die Zusammenfassung sämtlicher Metastasen ergab:

Tabelle 10

	Anzahl	Geschlecht des Tumorträgers	
		weiblich	männlich
Solitärmetastasen	9	9	-
Metastasen bei vorhandenem Primärtumor	6	4	2
Gesamtzahl	15	13	2

2). Histologische Bearbeitung.

a). für die Fälle aus der Chirurgischen Universitätsklinik:

a 1. Gewebsentnahme und Fixierung

Die Gewebsentnahme erfolgte im allgemeinen gleich nach der Operation, in wenigen Fällen aber bis spätestens drei Tage danach aus dem Operationspräparat, das sofort nach der Operation in einen Kühlschrank gestellt wurde. Da das Operationspräparat

durch die Gewebsentnahme nicht zerstört werden sollte, wurde mehrmals nur nekrotisches bzw. normales Gewebe entnommen, das bei der Auszählung nicht mit berücksichtigt werden konnte.

Nach der Entnahme kam das Gewebsstückchen sogleich in ein verschließbares Präparategläschen, gefüllt mit 4%iger Formalinlösung. Bis zur Weiterverarbeitung wurden jedesmal etwa 10 - 15 geeignete Fälle gesammelt. Das dauerte zwischen $1\frac{1}{2}$ und $4\frac{1}{2}$ Monaten; während dieser Zeit befanden sich die Gewebsstückchen in den Formalingläschen.

a 2. Einbettung.

Die fixierten Gewebsstückchen wurden in kleine würfelartige Stückchen von etwa 0,5 cm Kantenlänge geschnitten und dann zur Entwässerung durch folgende Reihe geschickt:

H ₂ O		24 Stunden lang		
70 %-iger Alkohol		7	"	"
96 %-iger	"	2	"	"
abs.	"	15	"	"
Toluol	I	1	"	"
"	II	2	"	"
Paraffin	I	5	"	"
"	II	16	"	"

Daraufhin wurden die so behandelten Gewebsstückchen in Paraffinblöcke eingegossen.

a 3. Anfertigen der Objektträgerpräparate.

Auf jeden Objektträger kam ein Tropfen Eiweißglycerin, der mit der Fingerbeere zu einem dünnen Film verstrichen wurde. Von den fertigen Blöcken wurden jeweils 4 Schnitte mit einer Dicke von 6 μ angefertigt, die zu zweit auf zwei vorbereitete Objektträger aus dem Wasserbad aufgefischt wurden. So standen schließlich von jedem Fall jeweils zwei Objektträgerpräparate zur Verfügung.

a 4. Färbung.

Die Präparate mußten zunächst wieder entparaffiniert werden. Deshalb wurden sie durch folgende Reihe geschickt:

Xylol	I	5 Minuten lang
"	II	5 " "
abs. Alkohol		5 " "
96 %-iger "	I	5 " "
96 %-iger "	II	5 " "
70 %-iger "		5 " "
H ₂ O		5 " "

(bzw. Aqua dest. bei der Gallocyenin-Färbung)

Von jedem Fall wurde nun das eine Präparat mit Hämatoxylin-Eosin, das andere mit Gallocyenin-Chromalaun gefärbt.

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung erfolgte nach folgender Reihe

Hämatoxylin	5 Minuten lang
H ₂ O	5 " "
Eosin	2 " "
H ₂ O	5 " "
70 %-iger Alkohol	1/2 - 1 " "
96 %-iger "	2 " "
abs. " I	3 " "
" " II	3 " "
Xylol I	3 " "
" II	3 " "

Die Gallocyenin-Chromalaun-Lösung wurde jedesmal neu hergestellt. Dazu wurden benötigt: 0,15 g Gallocyenin auf 100 ccm einer 5 %-igen Chromalaunlösung. Unter öfterem Umschütteln wurde die Farblösung 5 Minuten lang gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und durch den Filter mit Aqua dest. bis zum Volumen 100 ccm wieder ergänzt. Das p_H der Lösung ist nach dieser Herstellung 1,64. Zwischen p_H 1,1 und 2,9 steigt die unspezifische Anfärbung im Zellkern an, das Maximum liegt bei p_H 3,3 bis 3,5. Erwünscht ist nur die spezifische Anfärbung der DNS im Zellkern, d.h. des Geschlechtsschromatins. Also liegt die Lösung bei p_H 1,64, wie sie hier verwendet wurde, noch durchaus günstig (Angaben nach 39,47). Die Präparate blieben zwischen

24 und 48 Stunden in der Galloeyanin-Chromalaun-Lösung.

Hiernach wurden beide Färbereien wie folgt weiterbehandelt:

H ₂ O		5 Minuten lang		
70%-iger Alkohol		1/2 - 1	"	"
96%-iger	"	2	"	"
abs.	" I	3	"	"
"	" II	3	"	"
Xylol	I	3	"	"
"	II	3	"	"

Nach dem Auswaschen wurden alle Präparate sofort mit Kanadabalsam und Deckglas bedeckt und längere Zeit zum Trocknen hingelegt.

b). Für die Fälle aus der Universitäts-Frauenklinik:

b 1. Gewebsentnahme und Fixierung.

b 2. Einbettung.

Diese Fälle standen als bereits fertige Paraffingewebsblöcke zur Verfügung. Von ihnen sind die Operationspräparate in 4%-igem Formalin, Präparate von Kürettagen und Probeexisionen folgendermaßen nach STIEVE fixiert worden:

Für ein paar Stunden in folgendem Gemisch:

heißgesättigte Sublimatlösung

Eisessig

40%-iges Formalin

Dann kamen die Präparate zwei bis drei Mal in absoluten Alkohol in den Wärmeschränk, für eine halbe Stunde in Benzol und bei 54 ° Celsius über Nacht in Paraffin.

b 3. Anfertigen der Schnitte.

(s. a 3.)

b 4. Färbung.

(s. a 4).

c). Vergleichsreihen mit Feulgen-Färbung:

Zehn wahllos herausgegriffene Fälle wurden in zwei jeweils verschiedenen Schnittreihen nach Feulgen gefärbt. Der Färbevorgang war folgender:

die Schnitte kamen in Wasser,
darauf kurz in kalte n- HCl,
für 8 Minuten in n - HCl bei 60° C,
kurz in kalte n - HCl,
dann in Aqua dest. ,
für 45 Minuten Schiff's-Reagenz,
dreimal 2 Minuten in gesondert frisch zubereitete SO₂-Lösung,
fünf Minuten in Wasser,
schließlich Gegenfärbung mit Lichtgrün für 2 Minuten.
Über die Alkohol-Xylol-Reihe wurden die Präparate weiterbearbeitet wie sämtliche anderen (s. a 4). (Angaben nach 39).

3). Mikroskopische Betrachtung und Auszählung.

Sämtliche Präparate mit der Gallocyanin-Chromalaun-Färbung wurden bei 1560-facher Vergrößerung mit der Ölimmersion ausgezählt. Bei den Präparaten mit der Feulgen-Färbung wurde als weitere Variante nach dem Durchsehen mit 1560-facher Vergrößerung auch bei 1000-facher Vergrößerung ausgezählt. Hierbei waren die Zellen zwar kleiner, aber es fielen auch nur eindeutige Barr'sche Körperchen auf. Allerdings sind dabei leicht die Mikroformen übersehbar.

Die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate dienten als Kontrolle und zur besseren Orientierung im Gewebestück. Zunächst wurden dort typische Tumorstellen aufgesucht, dann der entsprechende Abschnitt im Gallocyanin- oder Feulgen-Schnitt eingestellt und nach Barr'schen Körperchen ausgezählt. In der Gallocyanin-Chromalaun-Färbung sahen die Barr'schen Körperchen homogen-blauschwarz , in der Feulgen-Färbung rot-violett aus. Es zählten alle Formen kernmembranständiger Barr'scher Körperchen mit, die angegeben worden sind (6). Zellen mit mehreren Barr'schen Körperchen wurden einfach gezählt. Mindestens 5 Gesichtsfelder und bei reichhaltigem Vorkommen von Geschlechtschromatin um 100, sonst zwischen 200 und 250 Tumorzellen wurden im Blindversuch ausgezählt. Dabei war Spielen mit der Mikrometerschraube zum genauen Erkennen der Barr'schen Körperchen unerlässlich.

Bei den ersten 26 Fällen aus der Chirurgischen Klinik wurde jeweils zweimal im Abstand von mehreren Wochen, bei einigen von ihnen sogar noch ein drittes und viertes Mal, zum Teil auch in einem anderen Tumorabschnitt, bei 135 Fällen aus der Frauenklinik ebenfalls zweimal in einigem zeitlichen Abstand voneinander ausgezählt.

4). Schwierigkeiten bei der Auszählung und Gründe für die Nichtverwertbarkeit einiger Präparate.

Das Tumorgewebe einiger Präparate war entweder bis zur Unkenntlichkeit verändert, oder es war zu stark angefärbt worden. Es kam hierbei also eine Mitverwertung bei der Auszählung nicht infrage.

Aber auch bei den ausgezählten und verwerteten Präparaten war die Entscheidung, ob es sich tatsächlich um Barr'sche Körperchen handelte oder nicht, häufig sehr schwierig, da die Anfärbung oft sehr unterschiedlich war, die Zellagen übereinander bei der Schnittdicke 6 μ noch häufig zu zahlreich und viele Zellen stark entdifferenziert und nukleolisiert waren. Jedenfalls wurden möglichst strenge Maßstäbe angewendet, aber auch schwierige Präparate nach Möglichkeit trotz aller Zweifel mitgezählt.

5). Klinische Nachforschungen.

Zum Abschluß wurden die Krankengeschichten und Poliklinikaufzeichnungen der Patientinnen mit Genital- und Mammacarcinom aus den beiden Kliniken durchgesehen, soweit diese verfügbar waren. Dabei war der klinische Verlauf folgender Patientinnen zu verfolgen:

Tabelle 11

	Anzahl
Patientinnen mit Corpus-Ca	10
" " Collum-Ca	28
" " Vaginal/Vulva-Ca	3
" " Ovarial-Ca	8
" " Mamma-Ca	15
Gesamtzahl	64

Als Kriterien für die Bezugsetzung Geschlechtschromatingehalt des Tumors zu seiner Prognose galten:

Es wurden insgesamt nur eindeutige Fälle berücksichtigt. Bei sämtlichen Genital-Carcinomen aus der Frauenklinik, die aus den Jahren 1962 - 1963 stammen, wurden Beobachtungszeiten bis mindestens Ende 1965 oder 1966 gefordert. Nur von vornherein infauste Fälle wurden auch bei kürzerer Beobachtungszeit mit verwertet.

Das Material an Mamma-Carcinomen an beiden Kliniken ist wesentlich inhomogener. Für die Fälle 1961 + 1963 wurden Beobachtungszeiten von mindestens zwei Jahren gefordert, meist war es möglich, bis Ende 1965 oder 1966 zu kommen. Bei den Fällen aus den Jahren 1964 - 1965 wurde eine Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr gefordert.

Im einzelnen teilen sich die 15 beobachteten Patientinnen mit Mamma-Carcinom wie folgt auf die Jahrgänge auf:

Tabelle 12

Jahrgang	Anzahl
1961	1
1962	5
1963	5
1964	1
1965	3

III. E R G E B N I S S E .

=====

1). Auszählung bei Galloccyanin-Chromalaun-Färbung.

Als verbindliches Ergebnis gilt die letzte Auszählung, da bei dieser erst eine gewisse Gewöhnung an die Methode gewährleistet ist. Frühere Auszählungsergebnisse werden aber zum Vergleich, soweit vorhanden, demgegenüber gestellt.

a). Magen-Darm-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts.

a 1. Magen-Carcinome

24 Fälle mit Magen-Carcinom wurden ausgezählt. Die kombinierte Abbildung für beide Trägergeschlechter zeigt etwa den gleichen Gehalt an Barr'schen Körperchen für die Tumoren von Männern und Frauen. Die Tumoren der Männer zeigen überraschenderweise in wenigen Fällen sogar einen höheren Gehalt an Geschlechtschromatin, der von 1 - 8% reicht, während die Tumoren der Frauen nur einen Geschlechtschromatingehalt von 0 - 5% aufweisen. (Abbildung 2).

a 2. Dickdarm-Carcinome.

Bei den 34 Dickdarm-Carcinomen haben die Tumoren von männlichen Patienten einen etwas geringeren Gehalt an Barr'schen Körperchen. Trotzdem fällt das Gros der Tumoren beider Geschlechter auch hier mit seinem Gehalt an Geschlechtschromatin in denselben Bereich: 0 - 11% (Abbildung 3).

Die Dickdarm-Carcinome wurden außerdem noch getrennt nach Darmabschnitten erfaßt. Die Ergebnisse für drei Coecal-Carcinome zeigt Abbildung 4, für zwei Colon-Carcinome Abbildung 5, für 8 Sigma-Carcinome Abbildung 6. Den größten Anteil nehmen mit 21 Fällen die Rectum-Carcinome ein, so daß eigentlich nur ihre gesonderte Aufführung von Bedeutung ist (Abbildung 7).

a 3. Zusammenfassung der Ergebnisse für Carcinome des Magen-Darm-Traktes.

Für die insgesamt 58 Fälle von Magen-Darm-Carcinomen ergibt sich bei der Übereinanderprojektion der Ergebnisse für beide Geschlechter kein neues Bild. Die Tumoren der Männer wie der Frauen massieren sich im Bereich 0 - 5%. (Abbildung 8).

Abbildung 2

Ab-
zahl
der
Pa-
reien

weibl. Pa-
reien

24 Magen-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts,
aufgegliedert nach ihrem Prozentsatz an Barr'schen
Körperchen (letzte Auszählung)

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

0-9,9 10-19,9 20-29,9 30-39,9 40-49,9 50-59,9 60-69,9 70-79,9

Barr'sche Körperchen

Abbildung 3

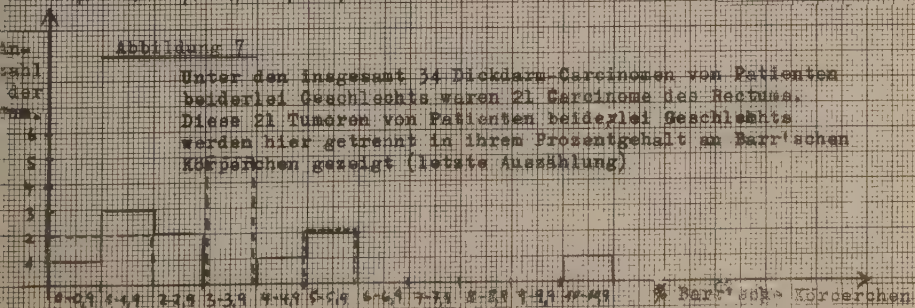
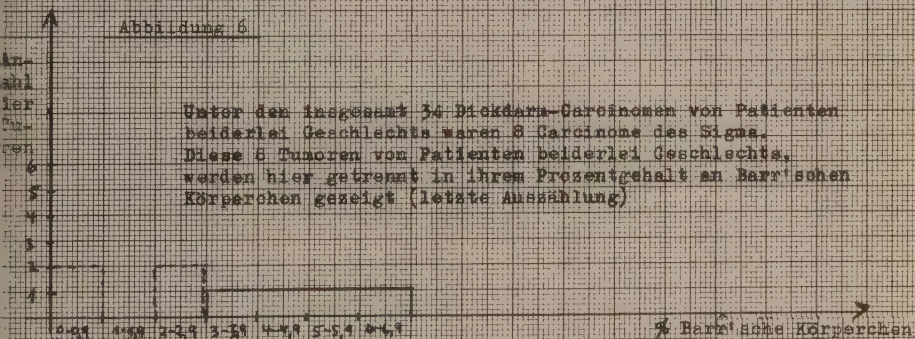
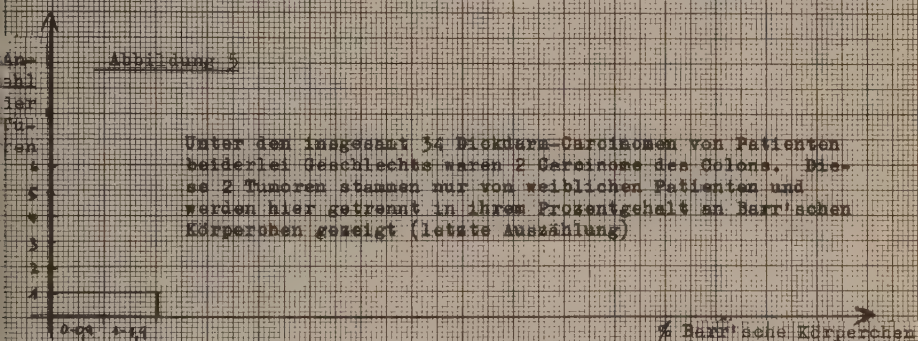
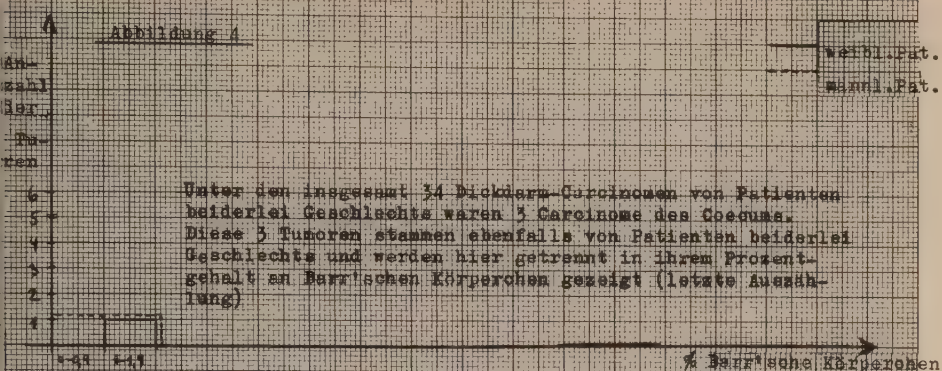
Ab-
zahl
der
Pa-
reien

34 Dickdarm-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts,
aufgegliedert nach ihrem Prozentsatz an Barr'schen
Körperchen (letzte Auszählung)

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

0-9,9 10-19,9 20-29,9 30-39,9 40-49,9 50-59,9 60-69,9 70-79,9 80-89,9 90-99,9

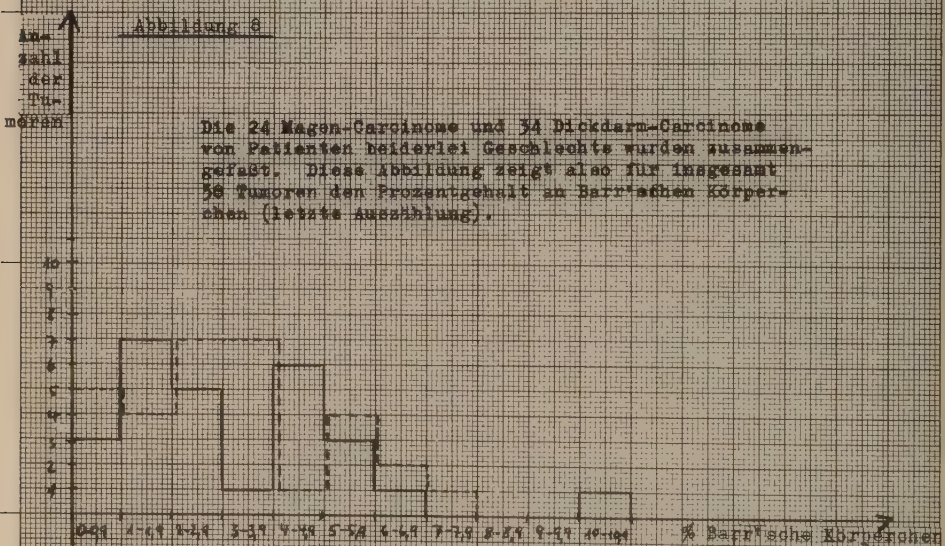
Barr'sche Körperchen



weibl. Pat.
mannl. Pat.

Abbildung 8

Die 24 Magen-Carcinome und 34 Dickdarm-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts wurden zusammengefasst. Diese Abbildung zeigt also für insgesamt 58 Tumoren den Prozentgehalt an Barr'schen Körperchen (letzte Auszählung).



a 4. Ergebnisse der ersten Auszählung zum Vergleich.

Die Abbildung 9 zeigt Ergebnisse für 16 Fälle von Magen-Darm-Carcinom. Einzelheiten davon zeigen die Abbildung 10 für 4 Fälle von Magen-Carcinom und die Abbildung 11 für 12 Fälle von Dickdarm-Carcinom. Hierbei fallen die Tumoren ebenfalls in einen sehr engen, geschlechtschromatinarmen Bereich von 0 - 6%. Besonders bei den Dickdarm-Carcinomen sind die Tumoren der weiblichen Patienten geringgradig abgesondert und reichhaltiger an Geschlechtschromatin als die Tumoren der Männer.

b). Weibliche Genital-Carcinome

b 1. Ovarial-Carcinome

Ausgezählt wurden 8 Ovarial-Carcinome (Abbildung 12).

b 2. Corpus-Carcinome.

28 Corpus-Carcinome kamen zur Auszählung (Abbildung 13).

Bei einer Streuung von 0 - 10% liegen 23 von 28 Fällen bei 0 - 6%, also der überwiegende Teil im sehr geschlechtschromatinarmen Bereich.

b 3. Collum-Carcinome.

Die Verteilung des Geschlechtschromatingehaltes für 51 Collum-Carcinome zeigt Abbildung 14. Hier wiederholt sich das Bild. Die Tendenz ist ebenfalls überwiegend zum geschlechtschromatinarmen Bereich.

b 4. Vulva- und Scheiden-Carcinome

Carcinome der Vulva und der Scheide wurden wegen ihrer geringen Zahl zusammengefaßt. 11 Fälle kamen zur Auszählung (Abbildung 15).

b 5. Zusammenfassung der Ergebnisse der Carcinome des weiblichen Genital-Traktes.

98 Tumoren insgesamt zeigen noch deutlicher als die Aufgliederung nach Organgebieten, daß der Geschlechtschromatingehalt bei den Carcinomen des weiblichen Genital-Traktes zwar von 0 - 17%

Abbildung 9

weibl. Pat.
männl. Pat.

16 von den insgesamt 56 Carcinomen des Magen-Darm-Traktes von Patienten beiderlei Geschlechts wurden mehrmals nach ihrem Prozentgehalt an Barr'schen Körperchen ausgezählt. Hier zum Vergleich die Ergebnisse der ersten Auszählung.

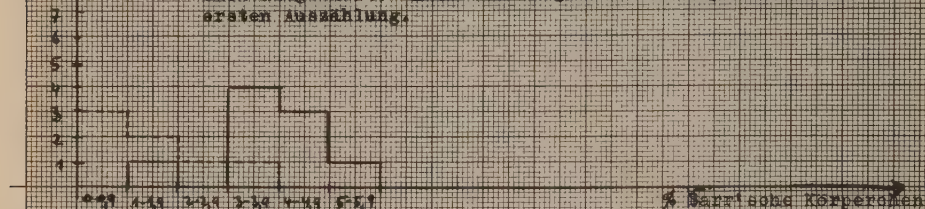


Abbildung 10

Von den mehrmals ausgezählten Carcinomen des Magen-Darm-Traktes werden hier für 4 Magen-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts die Prozentgehalte an Barr'schen Körperchen getrennt aufgeführt (erste Auszählung).

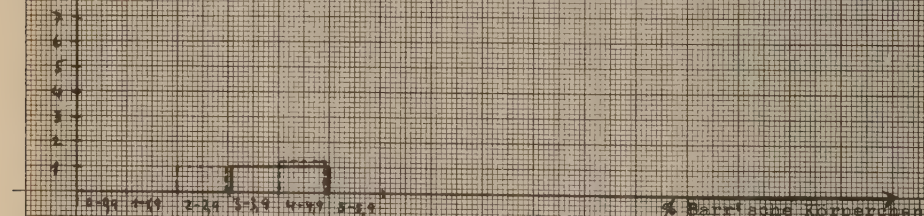
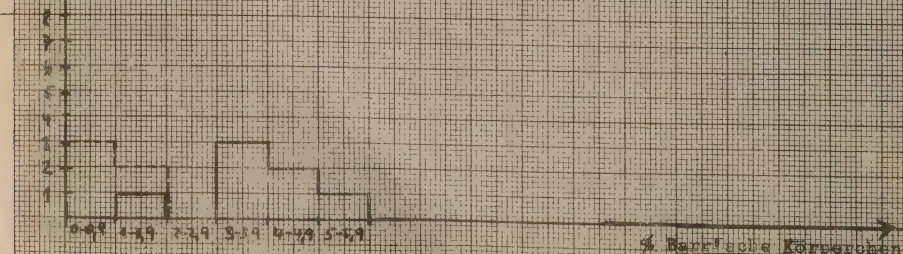
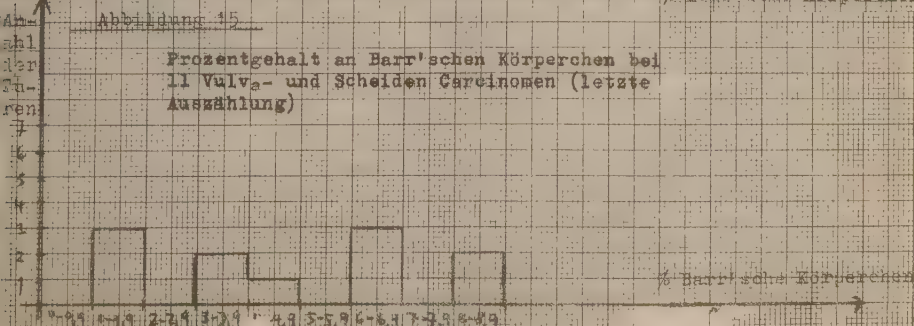
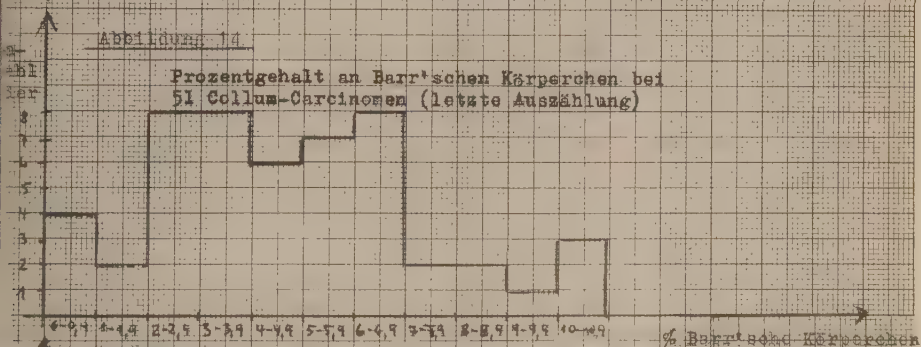
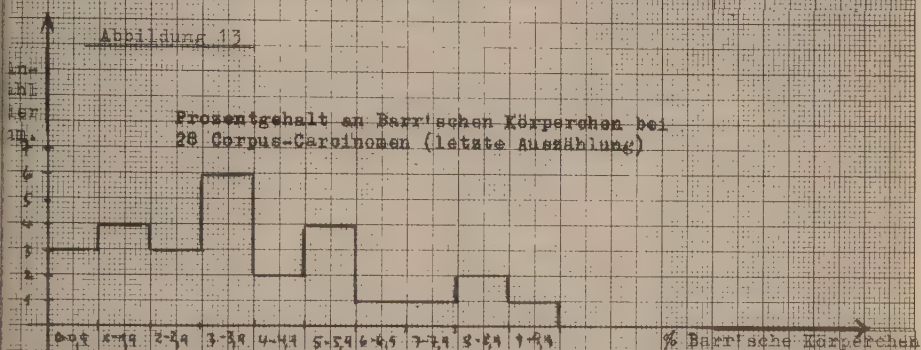
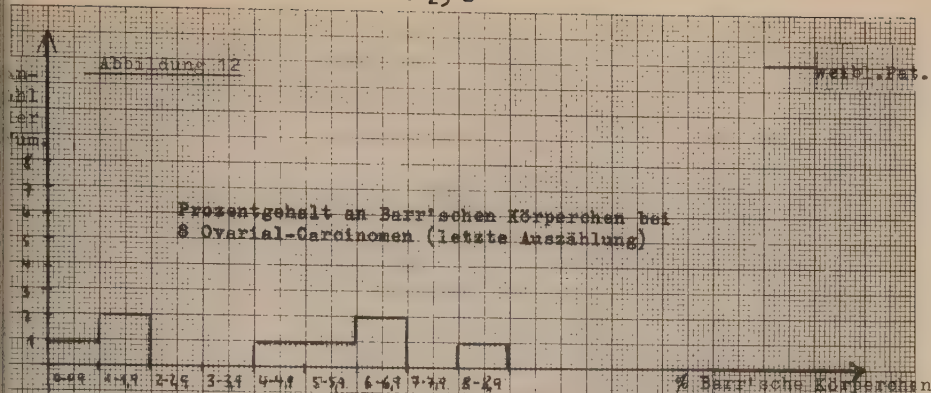


Abbildung 11

Von den 16 Mehrmals ausgezählten Carcinomen des Magen-Darm-Traktes werden hier für 12 Dickdarm-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts die Prozentgehalte an Barr'schen Körperchen getrennt aufgeführt (erste Auszählung).





streut, aber davon doch 82 Fälle in den geschlechtschromatin-armen Bereich von 0 - 7% fallen (Abbildung 16).

b 6. Ergebnisse der ersten Auszählung zum Vergleich

Bei der ersten Auszählung wurden insgesamt 97 Carcinome des weiblichen Genital-Traktes erfaßt (Abbildung 17). Die Streuung des Geschlechtschromatingehaltes ist geringer: 0 - 10%. 92 Fälle allein fallen in den Bereich von 0 - 6%.

Verteilt auf die einzelnen Organgebiete sehen die Auszählungsergebnisse folgendermaßen aus:
für 8 Ovarial-Carcinome (Abbildung 18), für 27 Corpus-Carcinome (Abbildung 19), für 51 Collum-Carcinome (Abbildung 20), für 11 Vulva- und Scheiden-Carcinome (Abbildung 21). Auffälligerweise liegen besonders die Collum-Carcinome zum überwiegenden Teil - allein 33 von 51 Fällen im Bereich 0 - 3% - im ganz geschlechtschromatinarmen Bereich.

c). Mamma-Carcinome weiblicher Patienten.

c 1. Letzte Auszählung

27 Mamma-Carcinome wurden ausgezählt (Abbildung 22).

Der Geschlechtschromatin-Gehalt schwankt von 0 - 10%. Auffällig ist, daß allein 17 von 27 Fällen im Bereich von 0 - 4% liegen.

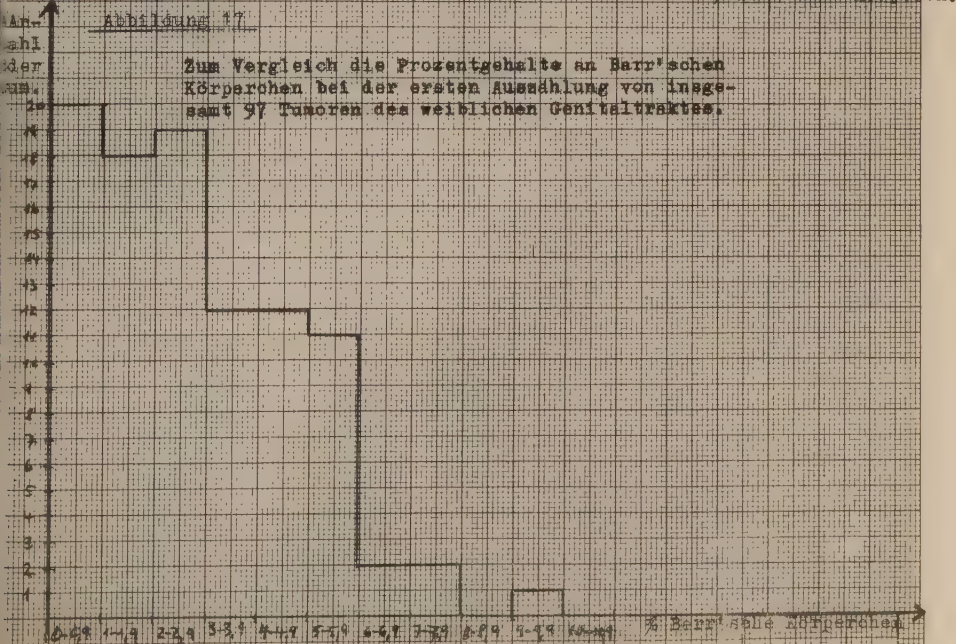
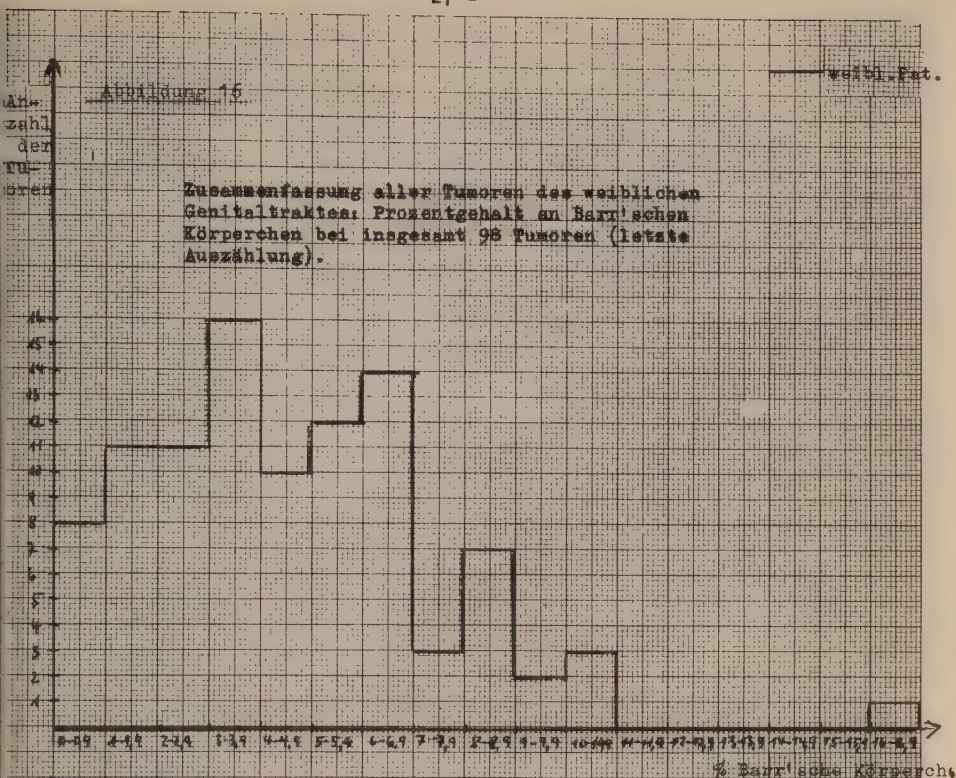
c 2. Ergebnisse der ersten Auszählung zum Vergleich

Hier wurden 24 Mamma-Carcinome berücksichtigt (Abbildung 23).

Der Streuungsbereich ist noch geringer: von 0 - 8%. Einen Geschlechtschromatingehalt von 0 - 4% weisen allein schon 18 von 24 Fällen auf.

d). Nieren- und Blasen-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts.

Die Zahl der gesammelten Fälle ist hier zu klein, um repräsentativ zu sein. Trotzdem sollen die Auszählungsergebnisse angeführt werden, da sie mindestens in ihrer Tendenz den anderen Ergebnissen ähnlich sind.

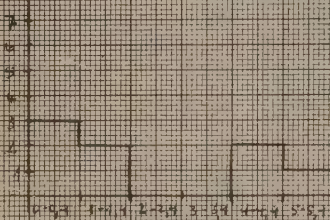


Anzahl
der
Tumoren

Abbildung 18

weibl. Pat.

Aufgliederung der 97 erstausgezählten Tumoren des weiblichen Genitaltraktes: hier die Prozentgehalte für die 8 Ovarial-Carcinome.

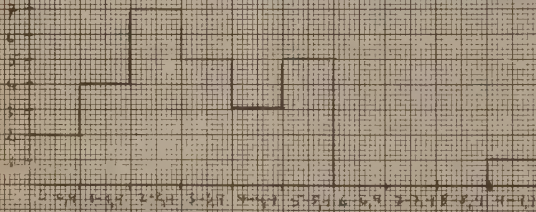


* Barr'sche Körperchen

Anzahl
der
Tumoren

Abbildung 19

Aufgliederung der 97 erstausgezählten Tumoren des weiblichen Genitaltraktes: hier die Prozentgehalte für die 27 Corpus-Carcinome.

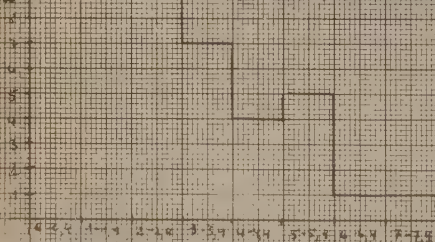


* Barr'sche Körperchen

Anzahl
der
Tumoren

Abbildung 20

Aufgliederung der 97 erstausgezählten Tumoren des weiblichen Genitaltraktes: hier die Prozentgehalte für die 27 Ovarial-Carcinome.



* Barr'sche Körperchen

Anzahl
der
Tumoren

Abbildung 21

Aufgliederung der 97 erstausgezählten Tumoren des weiblichen Genitaltraktes: hier die Prozentgehalte für die 11 Vulva- und Scheiden-Carcinome.



* Barr'sche Körperchen

Abbildung 22

Prozentgehalte an Barr'schen Körperchen
für 27 Mamma-Carcinome (letzte Auszählung)

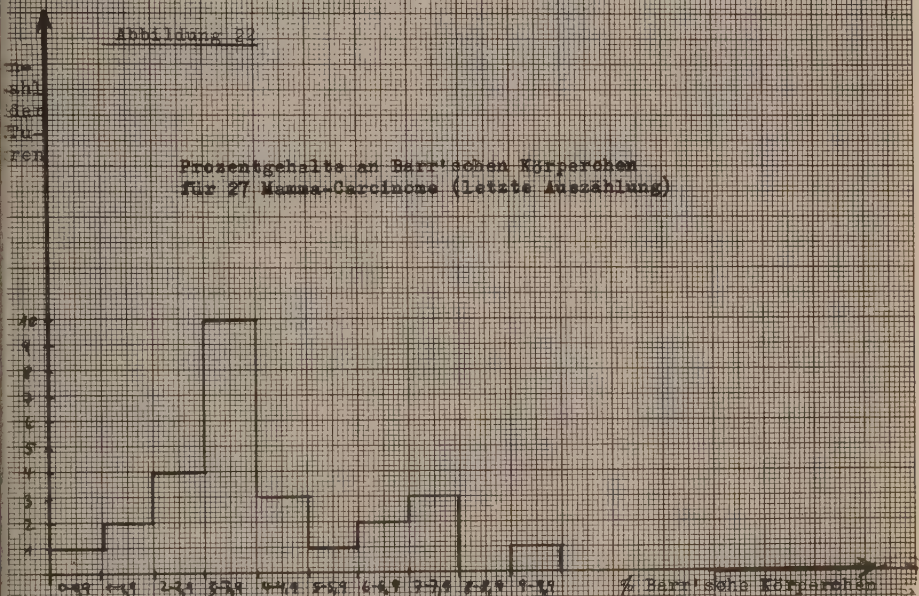
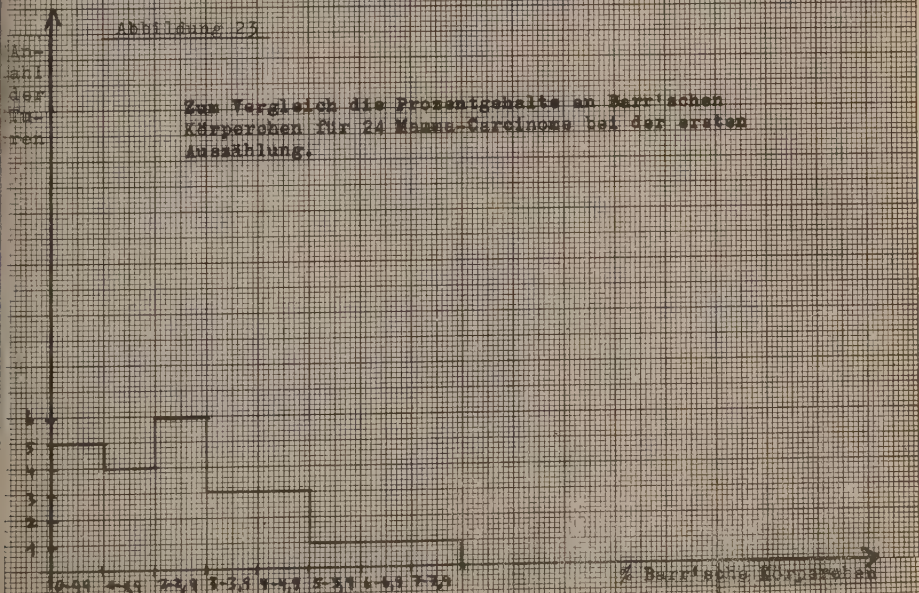


Abbildung 23

Zum Vergleich die Prozentgehalte an Barr'schen
Körperchen für 24 Mamma-Carcinome bei der ersten
Auszählung.



d 1. Nieren-Carcinome und Hypernephrome

5 Fälle wurden ausgezählt (Abbildung 24). Es fällt hierbei auf, daß die 4 Tumoren von männlichen Patienten alle in den Bereich von 0 - 3% fallen, der eine Tumor eines weiblichen Patienten aber getrennt davon um 5% liegt.

d 2. Blasen-Carcinom

Nur 1 Fall kam zur Auszählung (Abbildung 25).

e). Rezidive und Metastasen

e 1. Rezidive

Bei den Fällen aus der Frauenklinik kamen 9 Tumor-Rezidive zur Auszählung. Sie entstanden nach meist strahlenbehandelten Collum-, Corpus- und Mamma-Carcinomen. Ihren Geschlechtschromatingehalt zeigt Abbildung 26.

e 2. Rezidiv zu Primärtumor

Interessanter dabei ist der Vergleich des Geschlechtschromatingehaltes des Primärtumors mit dem des Rezidivs. Leider beträgt die Zahl der Fälle nur 2, die in dieser Beziehung beobachtet werden konnten. Keine Übereinstimmung, aber auch nicht wesentliche Schwankungen zeigt die

Tabelle 13

Geschlecht des Patienten	Primärtumor	Rezidiv nach Bestrahlung
weiblich	3,8 %	7,6 %
weiblich	3,6 %	2,7 %

e 3. Zusammenfassung aller Metastasen

15 Fälle von Metastasen konnten ausgezählt werden (Abbildung 27). Hier tendieren die Metastasen der männlichen Patienten deutlich zum niedrigeren, die der weiblichen Patienten deutlich zum höheren Geschlechtschromatingehalt.

e 4. Beziehungen Primärtumor zu Metastase

6 Fälle konnten nebeneinander als Primärtumor mit zugehöriger Metastase ausgezählt werden. Die Ergebnisse sind in allen Fällen zwar nicht gleichlautend, aber die Prozentsätze an Geschlechts-

Abbildung 24

weibl. Pat.
männl. Pat.

Prozentgehalte an Barr'schen Körperchen
für 5 Nieren-Carcinome, bzw. Hypernephrome von
Patienten beiderlei Geschlechts.

0-4,4 4,4-9 9-13,3 13,3-17,8 17,8-22,2 22,2-26,7 26,7-31,1 31,1-35,6 35,6-40 40-44,4 44,4-48,9 48,9-53,3 53,3-57,8 57,8-62,2 62,2-66,7 66,7-71,1 71,1-75,6 75,6-80 80-84,4 84,4-88,9 88,9-93,3 93,3-97,8 97,8-100
% Barr'sche Körperchen

Abbildung 25

Prozentgehalte an Barr'schen Körperchen für 1 Blasen-
Carcinom eines weiblichen Patienten.

0-4,4 4,4-9 9-13,3 13,3-17,8 17,8-22,2 22,2-26,7 26,7-31,1 31,1-35,6 35,6-40 40-44,4 44,4-48,9 48,9-53,3 53,3-57,8 57,8-62,2 62,2-66,7 66,7-71,1 71,1-75,6 75,6-80 80-84,4 84,4-88,9 88,9-93,3 93,3-97,8 97,8-100
% Barr'sche Körperchen

Abbildung 26

Prozentgehalte an Barr'schen Körperchen für 9 Tumor-
Rezidive bei weiblichen Patienten, die nach meist
strahlenbehandelten Collum-, Corpus- und Mamma-
Carcinomen entstanden.

0-4,4 4,4-9 9-13,3 13,3-17,8 17,8-22,2 22,2-26,7 26,7-31,1 31,1-35,6 35,6-40 40-44,4 44,4-48,9 48,9-53,3 53,3-57,8 57,8-62,2 62,2-66,7 66,7-71,1 71,1-75,6 75,6-80 80-84,4 84,4-88,9 88,9-93,3 93,3-97,8 97,8-100
% Barr'sche Körperchen

Abbildung 27

Prozentgehalte an Barr'schen Körperchen für ins-
gesamt 15 Carcinom-Metastasen von Patienten beider-
lei Geschlechts.

0-4,4 4,4-9 9-13,3 13,3-17,8 17,8-22,2 22,2-26,7 26,7-31,1 31,1-35,6 35,6-40 40-44,4 44,4-48,9 48,9-53,3 53,3-57,8 57,8-62,2 62,2-66,7 66,7-71,1 71,1-75,6 75,6-80 80-84,4 84,4-88,9 88,9-93,3 93,3-97,8 97,8-100
% Barr'sche Körperchen

chromatin liegen für Primärtumor und Metastase unwesentlich auseinander.

Tabelle 14

Geschlecht des Patienten	Primärtumor	Metastase
männlich	2,6 %	4 %
männlich	1,3 %	0,8 %
weiblich	2 %	3,3 %
weiblich	1,5 %	2,7 %
weiblich	1 %	2 %
weiblich	0,9 %	1,4 %

2). Vergleich von Präparaten, die zwei- oder mehrmals aus-
zählt wurden

a). aus der Chirurgischen Klinik

Bei 26 Fällen können zwei oder mehr Auszählungsergebnisse nebeneinander gestellt werden.

Tabelle 15

Tumorart	Geschlecht des Patienten	i.d.Abb.verwendete Ergebnisse		weitere Ergebnisse	
		2.Zählg./	1.Zählg.		
Sigma-Ca	weiblich	3,2 %	4,1 %	4,7 %	10,5%
Coecal-Ca	"	1,4 %	5,7 %	1,5 %	
Magen-Ca	"	1,8 %	4,5 %	3,1 %	
Magen-Ca	männlich	2,6 %	4,1 %	5,5 %	
zugeh. Metast.	-	4 %	0,8 %	1 %	
Mamma-Ca	weiblich	3,9 %	4,6 %	9,3 %	
Magen-Ca.	männlich	1,3 %	2,8 %		
zugeh. Metast.	-	0,5 %	0 %		
Sigma-Ca	männlich	0,5 %	0 %		
Rectum-Ca	"	3,5 %	0 %	0 %	
Nierenbecken-Ca	"	1,8 %	0 %		
Coecal-Ca	"	1,8 %	1,4 %		
Rectum-Ca	weiblich	4,1 %	3,1 %	6,4 %	
Mamma-Ca	"	7,2 %	0,9 %		

Tumorart	Geschlecht des Patienten	i.d. Abb. verwendete Ergebnisse	2. Zählg./ 1. Zählg.	weitere Ergebnisse
Magen-Ca	weiblich	4,3 %	3,2 %	5 %
Mamma-Ca	"	2 %	2,9 %	
zugeh. Metast.		3,3 %	7,5 %	
Mamma-Ca	"	2 %	3,1 %	
Coecal-Ca	männlich	0 %	1,3 %	1,1 %
Rectum-Ca	weiblich	1 %	3,4 %	
zugeh. Metast.		2 %	0 %	
Mamma-Ca	weiblich	3,8 %	1,1 %	
Hypernephrom	männlich	0,5 %	0,4 %	0,5 %
Rectum-Ca	"	3,2 %	0,7 %	
Dickdarm-Ca	weiblich	1,4 %	1,3 %	
Magen-Ca	weiblich	2,9 %	3,3 %	

Die Tabelle zeigt, daß nur in 5 der 26 Fälle Abweichungen von nicht mehr als 0,5 %, aber in 13 von 26 Fällen Abweichungen von nicht mehr als 2 % Geschlechtschromatin bestehen.

b). aus der Frauenklinik:

Tabelle 16

Tumorart	2. Zählung	1. Zählung
Portio-Ca	5,2 %	6 %
Peritoneal-Metast.	2,6 %	0 %
Metastase	9,5 %	0,8 %
Verkrebstes Ovarial-Kystom	8 %	5,4 %
Vaginal-Metast.	11,8 %	0,8 %
Collum-Ca	10 %	0 %
Vulva-Ca	4 %	6,1 %
Corpus-Ca	5,7 %	1 %
Corpus-Ca	9,3 %	3,9 %
Collum-Ca	5,9 %	4,5 %
Collum-Ca	6,7 %	1,9 %
Netz-Metast.	0 %	0,4 %
Mamma-Ca	6,5 %	5,1 %

Tumorart	2.Zählung	1.Zählung
Collum-Ca	6,1 %	2,6 %
Collum-Ca	8,2 %	1 %
Collum-Ca	3,6 %	4,6 %
Portio-Ca	10 %	3,7 %
Collum-Ca	9,2 %	1,3 %
Mamma-Ca	9,1 %	4,5 %
Ovarial-Ca	0,9 %	1,8 %
zugeh.Netz-Metast.	1,4 %	0 %
Collum-Ca	3 %	5,1 %
Rezidiv ein.Collum-Ca	4,5 %	3,1 %
Corpus-Ca	3,6 %	4,6 %
Collum-Ca	3,8 %	0,9 %
Vaginal-Rezidiv	9,6 %	0,4 %
Corpus-Ca	16,5 %	9,5 %
Collum-Ca	5,2 %	2,1 %
Collum-Ca	0,8 %	1,2 %
Corpus-Ca	7,1 %	5,9 %
Mamma-Ca	5,2 %	2,6 %
Lokal-Rezidiv ein.Collum-Ca	10,5 %	2,2 %
Collum-Ca	6,5 %	2,7 %
Ovarial-Ca	5,5 %	4,7 %
Collum-Ca	4,8 %	2,3 %
Ovarial-Ca	6,3 %	4 %
Portio-Ca	7,8 %	5,8 %
Collum-Ca	6,7 %	3,8 %
Corpus-Ca	3,8 %	4,9 %
Collum-Ca	3,6 %	3,8 %
Corpus-Ca	4,1 %	2,9 %
Collum-Ca	3,6 %	2,8 %
Mamma-Ca	3,2 %	0,8 %
Portio	3,8 %	3 %
Mamma-Ca	1 %	3,6 %
Collum-Ca	6,9 %	7,4 %
Corpus-Ca	6,3 %	5 %

Tumorart	2.Zählung	1.Zählung
Collum-Ca	4,3 %	3,1 %
Metast.	6 %	1,4 %
Collum-Ca	4,5 %	1,2 %
Metast.	6,5 %	3,3 %
Corpus-Ca	3,2 %	1,9 %
Portio-Ca	8,1 %	5,7 %
Corpus-Ca	1,8 %	2,5 %
Collum-Ca	6,2 %	2,4 %
Corpus-Ca	4,8 %	5 %
Corpus-Ca	5,7 %	2,7 %
Corpus-Ca	2,3 %	0,5 %
Collum-Ca	0,9 %	0,4 %
Corpus-Ca	1,8 %	5,3 %
Peritoneal-Metast.	4,4 %	3,8 %
Corpus-Ca	8,6 %	3,4 %
Collum-Ca	5,2 %	0,5 %
Mamma-Ca	2,9 %	1,6%
Collum-Ca	2,5 %	1,8 %
Corpus-Ca	1,4 %	3,5 %
Corpus-Ca	5,5 %	3,4 %
Collum-Ca	1,5 %	0,9 %
Scheiden-Ca	6,9 %	4,4 %
Collum-Ca	4,8 %	2,2 %
Collum-Ca	10 %	1,2 %
Mamma-Ca	3 %	0 %
Vulva-Ca	8 %	2 %
Collum-Ca	6,8 %	4,8 %
Vulva-Ca	8,4 %	7,8 %
Vulva-Ca	6,3 %	4,4 %
Collum-Ca	1,7 %	0,4 %
Ovarial-Ca	6,4 %	0,5 %
Collum-Ca	7,1 %	2 %
Mamma-Ca	3,6 %	3,3 %
Collum-Ca	5,2 %	5 %
Mamma-Ca	7,8 %	7,2 %

Tumorart	2.Zählg.	1.Zählg.
Mamma-Ca	3 %	0,8 %
Mamma-Ca	6,5 %	-
Mamma-Ca	3,3 %	4,4 %
Mamma-Ca	4,1 %	2,3 %
Mamma-Ca	0,9 %	2,4 %
Mamma-Ca	4,3 %	6,8 %
Rezidiv e.Mamma-Ca	5,5 %	-
Mamma-Ca	1,5 %	1,2 %
Mamma-Ca	7,4 %	2,8 %
Scheiden-Ca	1,8 %	0 %
Collum-Ca	3,5 %	0,5 %
Corpus-Ca	1 %	-
Corpus-Ca	0,9 %	2,4 %
Collum-Ca	4,8 %	1 %
Corpus-Ca	2,1 %	3,2 %
Metast.	2,5 %	0 %
Corpus-Ca	3,6 %	1,4 %
Rezidiv e.Corpus-Ca	5,5 %	1,9 %
Scheiden-Ca	6,7 %	2,5 %
Corpus-Ca	8 %	0 %
Rezidiv e.Collum-Ca	7,6 %	0,9 %
Collum-Ca	2 %	0,5 %
Collum-Ca	5,7 %	3,3 %
Collum-Ca	2,5 %	1,9 %
Collum-Ca	2,6 %	0,8 %
Metast.	6,1 %	3,5 %
Vulva-Ca	3 %	0,4 %
Portio-Ca	4,5 %	2,5 %
Corpus-Ca	5,5 %	4,8 %
Collum-Ca	0 %	0 %
Corpus-Ca	3,5 %	2,1 %
Corpus-Ca	2,6 %	4 %
Corpus-Ca	0,8 %	1,3 %
Scheiden-Ca	1,8 %	0 %
Collum-Ca	6,1 %	2,8 %

Tumorart	2.Zählg.	1. Zählg.
Collum-Ca	2,9 %	5,4 %
Mamma-Ca	3,8 %	0,8 %
Ovarial-Ca	1,4 %	0,4 %
Collum-Ca	5,5 %	0,4 %
Mamma-Ca	3,2 %	2,6 %
Sigma-Ca	6,2 %	4 %
Ovarial-Ca	1,8 %	0,5 %
Mamma-Ca	2,7 %	1,3 %
Collum-Ca	2,2 %	3,2 %
Corpus-Ca	0,8 %	5,2 %
Portio-Ca	0,5 %	1,3 %
Collum-Ca	3,8 %	4,8 %
Rezidiv e.Portio-Ca	2,7 %	2,4 %
Collum-Ca	2 %	1,5 %
Rezidiv e.Collum-Ca	2 %	2,3 %
Corpus-Ca	3,6 %	2,5 %
Rezidiv e.Corpus-Ca	3,4 %	4,6 %
Collum-Ca	2,5 %	0,4 %
Vulva-Ca	3 %	1,4 %
Ovarial-Ca	4,5 %	1 %
Scheiden-Ca	1,8 %	4 %

Nur bei 14 von 135 Fällen zeigen sich Abweichungen von nicht mehr als 0,5 %, aber bei 67 von 135 Fällen Abweichungen von nicht mehr als 2 % Geschlechtschromatin.

3). Auszählung bei Feulgen-Färbung

Die Ergebnisse werden für beide Färbereihen und zum Vergleich auch bei Galloccyanin-Chromalaun-Färbung angeführt.

Tabelle 17

Tumorart	Geschlecht d. Patienten	Feulgen-Färb. 1.Reihe/2.Reihe	Galloccyanin- Chromalaun-Färb.
Magen-Ca	männlich	0,5 % 1,1 %	3,6 %
Magen-Ca	weiblich	2,5 % -	4,6 %

Tumorart	Geschlecht d. Patienten	Faulgen-Färb. 1.Reihe/ 2.Reihe	Gallocyanin-Chromalaun-Färbung
Rectum-Ca	männlich	- 0 %	5 %
Magen-Ca	männlich	2,1 % -	6,5 %
Sigma-Ca	männlich	1 % -	2,5 %
Magen-Ca	weiblich	2 % -	2,5 %

In der ersten Reihe konnten 5 von 10, in der zweiten nur 2 von 10 Präparaten, insgesamt nur 6 von 10 Fällen ausgezählt werden. Die wenigen Ergebnisse bei den Tumoren männlicher Patienten zeigen wesentlich geringere Geschlechtschromatingehalte als bei der Gallocyanin-Chromalaun-Färbung.

4).Klinische Untersuchungen.

Bei der Frage nach Beziehungen zwischen Geschlechtschromatingehalt des Tumors und der Prognose nach der Behandlung für den Patienten wurde nach den Rubriken : tot - ohne Befund (d.h. keine Metastasen, Rezidive und kein schlechtes Allgemeinbefinden durch das Tumorleiden) - Metastasen/Rezidive oder infauste Prognose eingeteilt.

a). die Ergebnisse für Carcinome des weiblichen Genital-Traktes

a 1. Ovarial-Carcinome

Tabelle 18

Anzahl der Barr'schen Körperchen in %	tot	o.B.	lebend	Metast./Rezidive infaust
0-0,9	-	-		1
1-1,9	-	1		1
2-2,9	-	-		-
3-3,9	-	-		-
4-4,9	1	-		-
5-5,9	-	1		1
6-6,9	1	-		1
Gesamtanzahl: 8	2	2		4

a 2. Corpus-Carcinome

Tabelle 19

Anzahl der Barr'schen Körperchen in %	tot	o.B.	lebend	Metast./Rezidive infaust
0-0,9	-	1	-	-
1-1,9	-	-	-	1
2-2,9	-	1	-	-
3-3,9	-	-	-	1
4-4,9	-	1	-	-
5-5,9	1	1	-	-
6-6,9	-	-	-	-
7-7,9	-	-	-	-
8-8,9	1	-	-	1
.....				
16-16,9	-	1	-	-
Gesamtanzahl: 10	2	5		3

a 3. Collum-Carcinome

Tabelle 20

Anzahl der Barr'schen Körperchen in %	tot.	o.B.	lebend	Metast./Rezidive infaust
0-0,9	-	1	-	2
1-1,9	-	-	-	-
2-2,9	1	1	-	2
3-3,9	1	3	-	1
4-4,9	-	3	-	2
5-5,9	1	2	-	2
6-6,9	-	-	-	4
7-7,9	-	-	-	-
8-8,9	-	1	-	1
Gesamtanzahl: 28	3	11		14

a 4. Vulva- und Vaginal-Carcinome.

Tabelle 21

Anzahl der Barr'schen Körperchen in %	tot	o.B.	lebend	Metast./Rezidive infaust
0-0,9	-	-	-	-
1-1,9	-	1	-	-
2-2,9	-	-	-	-
3-3,9	1	-	-	-
4-4,9	-	-	-	-
5-5,9	-	-	-	-
6-6,9	1	-	-	-
Gesamtanzahl:	3	2	1	

Die Tabellen 18 - 21 zeigen, daß zwar bei höherem Geschlechts chromatingehalt in allen vier Gruppen die Zahl der Todesfälle eindeutig überwiegt, sonst aber bei den Lebenden nach guter oder infauster Prognose in Beziehung zu den Barr'schen Körperchen nichts ausgesagt werden kann.

b). Die Ergebnisse für das Mamma-Carcinom

Tabelle 22

Anzahl der Barr'schen Körperchen in %	tot	o.B.	lebend	Metast./Rezidive infaust
0-0,9	-	-	-	1
1-1,9	-	1	-	1
2-2,9	-	2	-	1
3-3,9	-	3	-	2
4-4,9	-	1	-	1
5-5,9	-	1	-	-
6-6,9	-	-	-	-
7-7,9	-	1	-	-
Gesamtanzahl:	15	9		6

Hierbei sind alle 15 beobachteten Patientinnen am Leben geblieben. Die Prognose ihrer Carcinom-Krankheit scheint mit höherem Geschlechtschromatingehalt des Tumors besser zu werden. Für eindeutige Aussagen ist aber die Fall-Zahl zu gering.

IV. D I S K U S S I O N

=====

1). Bösartige Tumoren des Magen-Darm-Traktes.

Carcinome dieser Regionen sind nicht sehr häufig bisher ausgezählt worden. Die Fallzahl war sehr gering. COUTTS und Mitarbeiter versuchten eine Einteilung:

0 - 10% Geschlechtschromatin	-	Mann
11 - 30%	"	- männlicher Intersex
31 - 50%	"	- weiblicher "
51 u. mehr %	"	- Kontrasex
80 - 51%	"	- Frau
50 - 31%	"	- weiblicher Intersex
30 - 11%	"	- männlicher "
11 und weniger %	"	- Kontrasex (8)

Bei dem hier untersuchten Material fällt aber auf, daß eine Aufgliederung in dieser Weise oder auch nur in Barr-positive und Barr-negative Fälle bei den weiblichen wie männlichen Patienten nicht möglich ist. Es fanden sich noch nicht einmal deutlichere Unterschiede im Geschlechtschromatinreichtum zwischen beiden Gruppen. Die Anzahl Barr'scher Körperchen pro Tumor liegt in dieser Tumorgruppe bei beiden Geschlechtern insgesamt von 0 - 11% , davon der überwiegende Teil sogar nur bei 0 - 3%. Diese Werte liegen erheblich niedriger als bei COUTTS und Mitarbeiter (8). Bei ihnen reichten die Carcinome männlicher Patienten von 1 - 10%, die weiblicher Patienten von 1 - 30%.

2). Bösartige Tumoren des weiblichen Genital-Traktes.

a). Ovarialcarcinome

Bei 8 Fällen liegen die Ergebnisse von 0 - 9% verstreut, in Gruppen von 0 - 1,9%, von 4 - 6,9% und von 8 - 8,9% (Abbildung 12). COUTTS und Mitarbeiter zählten 5 maligne Ovarialtumoren aus. Der Geschlechtschromatinreichtum ging von 1 - 50% (8). Bei beiden Gruppen ist eine Einteilung in Barr-positive oder Barr-negative Tumoren abzulehnen, da sie willkürlich wäre

und nicht aus den gefundenen Ergebnissen hervorgeht.

b). Corpus-Carcinome.

Hier wurde ein Geschlechtschromatingehalt von 0 - 10% mit Häufung bei 0 - 6% gefunden. Diese Werte liegen auch weit unter Ergebnissen anderer Untersuchungen (8). Eine behauptete Diskrepanz zwischen Tumor- und Trägergeschlecht (24) kann nicht bestätigt werden.

c). Collum-Carcinome.

Bei 51 Fällen streuen die Werte des Geschlechtschromatingehaltes von 0 - 11%, wobei wie bei den anderen Organgruppen der größte Teil davon im niedrigen Bereich von 0 - 7% liegt. Diese Werte liegen unter den Ergebnissen anderer Autoren, die 11 - 30% (8) und 55 - 76% (18) angeben. Besonders bei Cervix-Carcinomen wird in vielen Fällen eine Diskrepanz zwischen Tumor- und Trägergeschlecht behauptet (23,24). In dieser Frage kann hier aber nur der Meinung von HANSCHKE zugestimmt werden, daß eine solche Diskrepanz nicht vorliegt (18).

3). Mamma-Carcinome weiblicher Patienten.

27 Fälle liegen in dem engen Bereich von 0 - 10% Geschlechtschromatin. Allein 17 von 27 Carcinomen haben nur 0 - 4%. Diese Ergebnisse liegen ebenfalls wesentlich niedriger als in vielen anderen Literaturangaben. Dort wurden 2 - 71% Geschlechtschromatin gefunden (12,14,15,19). Eine Unterteilung der Mammacarcinome in Barr-positive = 0 - 10% und Barr-negative = mehr als 10 - 15% (2,9,13,19,22,30,35,45) konnte nicht bestätigt werden.

4). Nieren- und Blasen-Carcinome von Patienten beiderlei Geschlechts.

5 Fälle in dieser Gruppe können garnichts beweisen. Die Werte des Geschlechtschromatins dieser Tumoren liegen ebenfalls in dem ganz niedrigen Bereich von 0 - 6%. Vielleicht ist es nur ein Zufall, daß bei den Nierentumoren die Tumoren männli-

cher Patienten bei 0 - 3% von demjenigen einer Patientin von 5 - 5,9% deutlich abgetrennt sind. Aus der Literatur sind hier besonders spärliche Angaben zu erhalten: zwei bösartige Nierentumoren männlicher Patienten wurden mit 1 - 10% ausgezählt (8). Rückschlüsse sind in beiden Fällen nicht zu ziehen. Die Tendenz dieser wenigen Fälle weist daraufhin, daß auch in dieser Gruppe nur eine normale Schwankungsbreite bei der Auszählung gefunden wird, die irgendeine Unterteilung der Tumoren nicht zuläßt.

5). Weitere Auszählungsversuche

a). in Galloxyanin-Chromalaun-Färbung

Bei der Auszählung der Barr'schen Körperchen ist es angebracht, mehrere Auszählungen bei demselben Präparat durchzuführen, einmal zur besseren Gewöhnung an die Methode, dann aber auch zum Vergleich und zur Kontrolle.

Was zeigen diese weiteren Ergebnisse? Übereinstimmung im Geschlechtschromatingehalt wurde bei mehreren Auszählungsversuchen insgesamt nur in 19 von 161 Fällen gefunden, wenn Abweichungen bis zu 0,5 % Geschlechtschromatin gerechnet werden, aber in 80 von 161 Fällen, wenn Abweichungen bis zu 2 % zugelassen werden. Wenn man die Verteilung in der Kurve betrachtet (Abbildung 8 und 9, 16 und 17), so fällt auf, daß im Gegensatz zu der letzten Auszählung bei der früheren der Prozentsatz Barr'scher Körperchen insgesamt noch niedriger liegt und noch nicht einmal 10% übersteigt, aber die Gesamtverteilung nicht wesentlich anders ist. Auch bei der ersten Auszählung läßt sich keine Unterteilung in Barr-negative und Barr-positive Tumoren treffen.

Es bleibt zu klären, warum solch divergente Ergebnisse beim einzelnen Präparat in verschiedenen Auszählungsreihen herauskommen. Verschiedene andere Autoren haben daraufhingewiesen, daß in verschiedenen Bereichen desselben Tumors auch ein unterschiedlicher Gehalt an Geschlechtschromatin vorkommt, je nachdem wie entdifferenziert und nekrotisch verändert dieser Bezirk sei (12,15,27). So wurden z.B. in der Zerfallshöhle eines

Carcinoms 0 %, im peripheren, derben Carcinomgewebe 40 % Geschlechtschromatin gefunden (15). KALLENBERG spricht bei unterschiedlichem Gehalt an Geschlechtschromatin in verschiedenen Bezirken desselben Tumors von "Mosaiktumoren" (27). In manchen Bezirken ist anscheinend auch das Mitzählen von Stromazellen nicht ganz auszuschließen (15). Es bleiben zwei Wege. Entweder jeder zählt die Barr'schen Körperchen in demselben streng bestimmten Bezirk jeden Tumors aus, oder er untersucht mehrere streng festgelegte Regionen bei jedem Tumorgewebe und bestimmt nach dem überwiegenden Geschlechtschromatinwert den dominierenden Gehalt an Barr'schen Körperchen. KALLENBERG richtete ihre Gruppeneinteilung der Tumoren nach dem dominierenden Sex-Chromatinbild aus; dieses soll die "stemline cells" des Tumors repräsentieren (28,29).

Bei den hier untersuchten Präparaten ist nicht nach diesen Gesichtspunkten vorgegangen. Sie wurden wahllos aus dem Tumorgewebe entnommen. Bei den verschiedenen Auszählungsreihen derselben Objektträgerpräparate kann natürlich nicht gesagt werden, ob beim ersten Mal genau dieselben Zellen ausgezählt wurden wie beim zweiten Mal. Die Tumorregion war grob gesagt zwar gleich, aber es ist sehr wahrscheinlich, daß doch jedesmal die Zusammensetzung der Zellen bei der Auszählung eine andere war. Das unterstreicht dann durchaus die Möglichkeit verschiedener Werte beim Auszählen verschiedener Areale und Zellen desselben Tumors.

b). In Feulgen-Färbung

Die Feulgen-Färbung erwies sich bei den 2 x 10 Präparaten der Gallocyanin-Chromalaun-Färbung nicht überlegen. Im Gegenteil war ihr Intensitätsausfall bei den einzelnen Präparaten so unterschiedlich, daß der überwiegende Teil nicht mitgezählt werden konnte. Als einziger Vorteil ist zu betrachten, daß im Kern selbst nicht so viele andere den Barr'schen Körperchen ähnliche, homogene Strukturen angefärbt werden. In der Literatur allerdings wird gerade die Feulgen-Färbung bei diesen Untersuchun-

gen am meisten angewendet (3,9,12,20,27,36,43,46,50). Dabei muß wohl gesagt werden, daß diese Färbemethode wegen ihrer Kompliziertheit erst ein sehr langes Einarbeiten benötigt und deshalb die hier gewählte Galloeyanin-Chromalaun-Färbung wegen ihrer Einfachheit und ebenfalls Spezifität im Anfärben DNS-haltigen Materials vorzuziehen ist. Im Grunde genommen ist der Ansicht zuzustimmen, daß jede Färbemethode, an die man sich ausreichend gewöhnt hat, hierbei von Nutzen ist (9).

6). Gesamtbetrachtung aller untersuchten Tumoren.

Wenn sämtliche Tumoren der untersuchten Organe zusammenbetrachtet werden, ergeben sich folgende Aussagen:

Die Tumoren männlicher Patienten weisen meist einen etwas geringeren Geschlechtschromatingehalt auf als die weiblicher Patienten. Bei Tumoren weiblicher Patienten ist der Streubereich wohl wegen der größeren Fallzahl größer und etwas mehr zu höheren Werten ausgedehnt. Bei beiden Geschlechtern können jeweils keine verschiedenen Gruppen hinsichtlich des Geschlechtschromatingehaltes unterschieden werden, da in den Geschlechtschromatinkurven der einzelnen Tumorguppen kein Tal oder Einschnitt zu erkennen ist. Es handelt sich bei den verschiedenen Tumorkollektiven also nur um eine Streuung der Werte des Geschlechtschromatinreichtums.

Wodurch ist dieser Streubereich überhaupt zu erklären? Verschiedene Möglichkeiten sind zu erwägen. Diese Schwankungen im Geschlechtschromatingehalt sind zu erklären

- a) als rein biologische Streuung,
- b) als Streuung, bedingt durch die relative Subjektivität der Auszählmethode,
- c) durch unterschiedlichen Ausfall der Zählung,
- d) durch verschiedentliches Mitzählen von Stromazellen,
- e) durch verschiedenes Alter der Tumorträger,
- f) durch Auszählung von Tumoreregionen, die unterschiedlich nah am Nekrosebereich liegen,
- g) durch unterschiedlichen Aufbau der Tumoren, z.B. aus verschiedenen Gewebsbrücken.

Zu dem Zusammenhang zwischen histologischem Aufbau des Tumors und Geschlechtschromatingehalt liegen gegensätzliche Äußerungen in der Literatur vor. Viele verneinen eine solche Möglichkeit (5,19,24,30,32,44,45). Nach MOORE und BARR sind gut differenzierte Carcinome meist weiblichen, undifferenzierte meist männlichen Kerngeschlechts (zitiert in 14). Nach HECKMANN und Mitarbeitern nimmt mit steigender Mitoseaktivität die Häufigkeit Barr'scher Körperchen in der Gewebekultur ab (19); dagegen sind sie nach HIENZ in hochaktiven Geweben häufiger als in weniger aktiven (20). Einen Kompromiß schließt REGELE : das Fehlen oder Vorhandensein der Barr'schen Körperchen in Tumorzellkernen ist womöglich lediglich der Ausdruck einer besonderen Form der Entdifferenzierung der Zellen, die aber nicht im histologischen Typ zum Ausdruck kommt (44).

Bei der Frage des Alters des Tumorträgers wird kein Zusammenhang mit dem Geschlechtschromatingehalt gesehen (18,45).

Warum liegen die hier gefundenen Werte im Vergleich zu den Angaben in der Literatur so niedrig?

a) Vielleicht wirken sich Gewebsentnahmen, die häufig dicht am Tumorkrater erfolgen, auf die Höhe der Werte aus. Dort soll nämlich der Gehalt an Barr'schen Körperchen niedriger als im übrigen Tumorgewebe liegen (15).

b) Nach KALLENBERG liegt bei allen anderen Färbungen außer Thionin und Feulgen der Gehalt an Barr'schen Körperchen niedriger (27).

c) Außerdem sollen die Werte desto niedriger liegen, je kritischer die Beurteilung ist (43).

d) Da gerade bei malignen Tumoren eine Unregelmäßigkeit der Zellen und des histologischen Aufbaus vorkommt, sind auch große Schwankungen und unterschiedlichste Ergebnisse im Bezug auf das Geschlechtschromatin nicht von der Hand zu weisen (20,36).

7). Der Primärtumor und sein Rezidiv.

Der Vergleich zweier Primärtumoren mit ihren Rezidiven in Bezug auf das Geschlechtschromatin zeigte keine genaue Übereinstimmung. REGELE fand, daß auch viele Jahre nach der Operation keine Veränderung im Gehalt an Barr'schen Körperchen beim Rezidiv zu finden ist (45). Bei den hier untersuchten Fällen handelt es sich allerdings um Rezidive nach meist strahlenbehandelten Primärtumoren, so daß Andersartigkeit der Ergebnisse beim Rezidiv nichts ungewöhnliches ist. Vielleicht hat sich der Tumor nach der Strahlenbehandlung gewandelt, so daß Ergebnisse darnach mit Ergebnissen vor der Bestrahlung überhaupt nicht zu vergleichen sind.

8). Der Primärtumor und seine Metastasen.

Anders verhält es sich hier. Eigentlich müssen die Metastasenzellen von ganz genau der gleichen Art sein wie die Zellen des Primärtumors. Der Geschlechtschromatingehalt wäre dann für Primärtumor und Metastase identisch (2,25,26,45). Wenn man allerdings für den Primärtumor ein Mosaik von Zellen postuliert, können entweder eine dieser Zellarten oder dasselbe Zellmosaik die Metastasen bilden. Dann können die Werte auch große Differenzen aufweisen (29). Haben nun hierbei die Zellen mit wenig oder mit viel Geschlechtschromatin die größere Tendenz zur Metastasierung? Die Ergebnisse in der Literatur sind unterschiedlich. Einmal sind es die "Barr-negativen Zellen" (29), einmal die "Barr-positiven Zellen" (31), die beim Metastasieren überwiegen. Andererseits wird wieder ein Zusammenhang zwischen Barr'schen Körperchen und Befall der regionären Lymphknoten abgelehnt (32,41).

Nach den hier durchgeführten Auszählungen verschiedener Metastasen wurde die gleiche Streubreite wie bei allen anderen Tumoren gefunden, nur lagen die Metastasen der männlichen-Patienten deutlich niedriger in ihrem Gehalt an Barr'schen Körperchen als die der weiblichen. Die 6 Fälle, in denen Primärtumor und Metastase gemeinsam ausgezählt werden konnten, können

ungefähr die Ansicht unterstützen, daß beide sich in ihrem Geschlechtschromatingehalt größenordnungsmäßig ähneln, aber nicht übereinzustimmen brauchen.

9). Beziehungen des Geschlechtschromatingehaltes zur Prognose des Tumorleidens.

Bei den Tumoren des weiblichen Genital-Traktes mit höherem Geschlechtschromatingehalt überwiegt die Zahl der Todesfälle eindeutig, bei den Mamma-Carcinomen scheint dagegen die Prognose mit höherem Geschlechtschromatingehalt besser zu werden.

Hierzu sind die Aussagen in der Literatur genau so widersprüchlich wie in den anderen Kapiteln. Verschiedentlich scheint die Malignität Barr -negativer Tumoren größer zu sein (10,17,41), in anderen Fällen wird das abgelehnt (24,43,44,54). Bei den Cervix-Carcinomen speziell wird für solche mit Sex-Chromatin eine ungünstigere, für solche ohne Sex-Chromatin eine günstigere Prognose angenommen. Umgekehrt soll es dann beim Corpus-Carcinom sein (1,14). Letztendlich wird man auch hierbei aufgrund des Geschlechtschromatinbefundes keine Folgerungen ziehen können.

Die zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung bei malignen Tumoren ist mit zu vielen Unsicherheiten belastet. Diese liegen einmal in der Unregelmäßigkeit des Tumorgewebes; zum anderen in der Subjektivität und Nicht-Normierbarkeit der Auszählung. Zweifelhaft bleibt deshalb ihre Anwendung in der Routinediagnostik und bei der Wahl der günstigsten Therapie maligner Tumoren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Bei insgesamt 189 Tumoren des Magen-Darm-Traktes, des weiblichen Genitaltraktes, der Mamma, der Niere und der Blase - beim Magen-Darm- und Nieren-Blasentrakt von Patienten beiderlei Geschlechts - fanden sich Werte von 0 - 17 % Geschlechtschromatin. Diese Werte liegen erheblich niedriger als in den verschiedenen Literaturangaben. Bei Tumoren männlicher wie weiblicher Patienten war keine Unterteilung in Barr-positive und Barr-negative Tumoren möglich, da in den Geschlechtschromatin-Kurven der einzelnen Tumorgruppen kein Tal oder Einschnitt zu erkennen war. Rezidive und Metastasen verhalten sich in ihrem Geschlechtschromatingehalt zu ihren Primärtumoren zwar größenordnungsmäßig gleich, aber brauchen nicht mit ihnen übereinzustimmen.

Weitere Auszählungsreihen bei denselben Präparaten ergaben für dasselbe Präparat zwar nur in 19 von 161 Fällen Übereinstimmung, wenn eine Abweichung bis zu 0,5% gerechnet wurde, aber schon in 80 von 161 Fällen Übereinstimmung, wenn Abweichungen bis zu 2 % Geschlechtschromatin zugelassen wurden. Das Gesamtbild der Streubreite änderte sich wenig, engte sich nur etwas zu den niedrigeren Werten ein.

In allen Fällen wurde bei der Auszählung der Barr'schen Körperchen nur eine Schwankungsbreite gefunden, die durch folgende Punkte erklärt werden kann:

- a) als rein biologische Streuung,
- b) als Streuung, bedingt durch die relative Subjektivität der Auszählmethode,
- c) durch unterschiedlichen Ausfall der Färbung,
- d) durch verschiedentliches Mitzählen von Stroma-Zellen,
- e) durch verschiedenes Alter der Tumorträger,
- f) durch Auszählung von Tumorregionen, die unterschiedlich nah am Nekrosebereich liegen,
- g) durch unterschiedlichen Aufbau der Tumoren, z.B. aus verschiedenen Gewebsbrücken.

Die Äußerungen über die Beziehungen des Geschlechtschromatingehaltes zum histologischen Aufbau des Tumors und dem Alter

des Tumorträgers sind in der Literatur sehr widersprüchlich und verneinen diese zum größten Teil.

Die Niedrigkeit der Werte kann durch folgende Punkte erklärt werden:

- a) Die Gewebsentnahmen stammten häufig aus einem Bereich direkt am Tumorkrater, wo das Geschlechtschromatin sehr spärlich oder überhaupt nicht gefunden werden soll.
- b) Bei anderen Färbungen als Thionin oder Feulgen werden niedrigere Ergebnisse gefunden.
- c) Bei kritischerer Beurteilung erhält man auch niedrigere Ergebnisse.
- d) Bei den starken Schwankungen in Bezug auf Zellen und histologischen Aufbau maligner Tumoren können auch unterschiedlichste Werte an Geschlechtschromatin auftreten.

Die Untersuchung der Beziehungen Geschlechtsschromatingehalt zur Prognose des Tumorleidens ergab keine Folgerungen.

Die Zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung bleibt in der Routinediagnostik und bei der Wahl der günstigsten Therapie maligner Tumoren zweifelhaft.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S .

=====

- 1) ATKIN, N.B. :
Die chromosomale Basis von Sex-Chromatin-Abweichungen in menschlichen Tumoren.
Wien. klin. Wschr. 76 (1964), 859
- 2) BACIC, V. :
Erfahrungen zum Problem des Sex-Chromatin
Wien.klin. Wschr. 76 (1964), 873
- 3) BARR, M.L., L.F. BERTRAM u. H.A. LINDSAY:
The Morphology of the nervecell nucleus, according to sex
Anat. Rec. 107 (1950), 283
- 4) BAUER, K.H. :
Hormone und Krebs
Dtsch.med.Wschr. 78 (1953), 1525
- 5) BLÜMEL, G., G. TURCIC, H. REGELE u. H. VAGACS:
Zur Frage des Geschlechtsdimorphismus der Tumorzellen bei Mamma-Ca.
II.Teil: Örtliches Rezidiv und zellkernmorphologisches Geschlecht.
Wien.klin.Wschr. 75 (1963), 41
- 6) BOHLE, A. u. H.A. HIENZ:
Zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung an der Placenta.
Klin.Wschr. 34 (1956), 981
- 7) BOHLE, A., E. BÜRGER, H. FISCHBACH u. A. SCHÖLL:
Die Bedeutung der Barr'schen Körperchen beim Mammacarcinom
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965), 392
- 8) COUTTS, W.E. u. E. SILVA-INZUNZA:
Gleichzeitige Cyto-Interpretation von Natur und Geschlecht der Tumoren.
Arch.f. Geschwulstforschg. 12 (1958), 385
- 9) EHLERS, P.N. u. H.A. HIENZ:
Zellkernmorphologisches Geschlecht und hormonelle Beeinflussbarkeit des Mamma-Carcinoms
Langenbecks Arch. klin. Chir. 288 (1958), 485
- 10) EHLERS, P.N., H.A. HIENZ, C. HOCHBERG u. M. NURI:
Weitere Studien über die praktischen Konsequenzen der zellkernmorphologischen Untersuchungen beim Mamma-Ca.
Der Chirurg 35 (1964), 271

- 11) EHLERS, P.N., M. NURI, u. C. HOCHBERG:
An der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg gesammelte Erfahrungen in der Behandlung des Mamma-Ca unter der Berücksichtigung des Sex-Chromatins.
Wien.klin.Wschr. 76 (1964), 870
- 12) FIERZ U. u. Chr. HEDINGER:
Geschlechtschromatinkörper in Mammatumoren verschiedener Differenzierungsgrade.
Klin.Wschr. 44 (1966), 375
- 13) GLÄSER, A. u. R. REDING:
Die Bedeutung der zellkernmorphologischen Geschlechtsbestimmung für die Hormonbehandlung des Mamma-Ca.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 209 (1964), 326
- 14) GROPP, H. u. U. WOLF:
Über den cytogenetischen Zusammenhang zwischen Sexchromatin und Chromosomenstatus beim Mamma-Ca.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965), 400
- 15) GROPP, H. u. U. WOLF u. F. PERA:
Untersuchungen über das Geschlechtschromatin und den zugrundeliegenden Chromosomenstatus beim Mamma-Ca.
Wien.klin.Wschr. 76 (1964), 863
- 16) GROPP, H. u. Mitarbeiter:
Sex-Chromatin und Chromosomenstatus beim Mamma-Ca.
Dtsch.med. Wschr. 90 (1965), 637
- 17) GROSS F., W. MAHRINGER, H. TREBBIN u. A. BOHLE:
Zur Bedeutung der Barr'schen Zellkörper beim Brustkrebs der Frau.
Dtsch.med.Wschr 89 (1964), 1215
- 18) HANSCHKE, H.J.:
Die chromosomale Geschlechtsbestimmung beim Portio-Carcinom und beim Bronchial-Carcinom des Mannes.
Zschr. f. Krebsforschung 63 (1960), 232
- 19) HECKMANN, U. L. POPP u. G. UHLMANN:
Zur Häufigkeit Barr'scher Zellkernkörper beim Mamma-Ca.
Geburtsh. u. Frauenkk. 25 (1965), 481
- 20) HIENZ, H.A.:
Zellkernmorphologische Geschlechtserkennung bei Säugtier und Mensch.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 1986

- 21) HIENZ, H.A. u. P.N. EHLERS:
Das zellkernmorphologische Geschlecht von Mamma- und
Prostata-Carcinomen.
Klin. Wschr. 35 (1957) 985
- 22) HIENZ, H.A.:
Die zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung in
Theorie und Praxis.
A. Hühig-Verlag, Heidelberg 1959
- 23) HIENZ, H.A.:
Zur zellkernmorphologischen Geschlechtserkennung von
Tumoren, speziell Mamma-Ca.
Wien.klin.Wschr. 76 (1964), 862
- 24) HIENZ, H.A.:
Die zellkernmorphologische Geschlechtserkennung an
Tumoren.
Med.Welt (1965), 2803
- 25) HOCHBERG, C., M. NURI u. P.N. EHLERS:
Behandlung des Mammacarcinoms unter Berücksichtigung
der Barr'schen Körperchen.
Lengensbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965), 411
- 26) HOCHBERG C. u. M. NURI:
Auswertung von Lymphknotenmetastasen zur Erkennung des
zellkernmorphologischen Geschlechts beim Mamma-Ca.
Der Chirurg 37 (1966), 52
- 27) KALLENBERG, A.:
Geschlechtschromatin bei Mamma-Ca.
Schweiz.med.Wschr. 94 (1964), 1450
- 28) KALLENBERG, A.:
Die Beurteilung des Mamma-Ca nach dem Gehalt an Kernen
mit Geschlechtschromatin und Heterochromatin
Wien. klin. Wschr. 76 (1964), 873
- 29) KALLENBERG, A. und R. WENNER:
Geschlechtschromatin bei Mamma-Ca.
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966), 80
- 30) KENK B u. V. BACIC:
Beiträge zum Studium des Kerngeschlechtes bei Mamma-Ca.
Zbl. allg. Path.Anat. 103 (1962), 501
- 31) KIMEL, V.M.:
Clinical-cytological correlations of mammary carcinoma
based upon sex-chromatin counts. A Preliminary Study.
Cancer 10 (1957), 922

- 32) LORBECK, W.:
Gezielte Rezidivprophylaxe beim MammaCa mit Hormonen.
Langenbecks Arch.klin. Chir. 313 (1965), 408
- 33) MANCINI, A.M.:
Geschlechtsbestimmung am Zellkern zur Klärung der Patho-
genese der Teratome und Hodengeschwülste.
Zschr. f. Krebsforschg. 61 (1956), 376
- 34) MARZOLI, G.P. u. R. GRAF:
Contributo allo studio e alla conoscenza dei problemi
derivanti alla determinazione dei corpi cromatici di
Barr nei carcinomi.
Chir.ital. 13 (1961), 383
- 35) MITTERAUER, Ch. u. K. PRENNER:
Zellkernmorphologische und strahlenbiologische Befunde
bei Geschwülsten der Brustdrüse.
Krebsarzt 18 (1963), 269
- 36) MOORE, K.L. u. M.L. BARR:
"The sex-chromatin in human malignant tissues"
Brit.J. Cancer 11 (1957), 384
- 37) MÜLLER Fr. u. O. SEIFERT:
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.
Verlag von J.F. Bergmann, München (1962), 753
- 38) NOVAK, J., G. NOVAK u. R. DRES:
The nature and clinical significance of the sexchromatin.
J.int.Coll.Surg. 37 (1962), 271
- 39) PEARSE, A.G.E.:
Histochemistry
Little, Brown and Co. London 1960
- 40) REGELE, H., F. KAUFMANN u. H. WASL:
Zur Problematik des Sexchromatins in Tumoren.
Wien.klin.Wschr. 75 (1963), 531
- 41) REGELE, H., E. DOMANIG u. W. LORBECK:
Aktuelle Fragen in der Hormontherapie des Mamma-Ca.
Der Chirurg 34 (1963), 199
- 42) REGELE, H., F. KAUFMANN u. H. WASL:
Zur Problematik des Sexchromatins in Tumoren.
Krebsarzt 19 (1964), 11

- 43) REGELE, H., F. KAUFMANN, W. VERDERBER u. H. WASL:
Erfahrungen mit Sexchromatin und Hormontherapie bei
Mamma-Ca.
Wien.klin.Wschr. 76 (1964), 871
- 44) REGELE, H. :
Zur Frage des Sexchromatins im Mamma-Ca.
Der Chirurg 35 (1964), 316
- 45) REGELE, H.:
Der derzeitige Stand der Frage nach dem Wert der zell-
kernmorphologischen Untersuchung beim Mamma-Ca.
Wien.klin.Wschr. 78 (1966), 363
- 46) RODERMUND, O.E.:
Über das Geschlechtschromatin in Geschwülsten.
Zschr. f. Krebsforschung. 61 (1956), 259
- 47) ROMEIS, B. ;
Mikroskopische Technik.
R.Oldenbourg, München, 1948
- 48) SCHWARZACHER, H.G.:
Neue Befunde am Sex-Chromatin des Menschen.
Wien.klin.Wschr. 75 (1963), 644
- 49) SCHWARZACHER, H.G.:
Sex-Chromatin und Chromosomen in normalen Geweben des
Menschen.
Wien.klin.Wschr. 76 (1964), 857
- 50) SNYDER, C.J. :
Untersuchungen über das Vorkommen des Barr'schen Körper-
chen bei Sarkomen des Menschen.
Krebsarzt 17 (1962), 402
- 51) VERDERBER, W., H. WASL, F. KAUFMANN u. H. REGELE:
Zur Frage des Sex-Chromatins beim Mamma-Carcinom.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 313 (1965), 406
- 52) WANKE, R., R. GRAF, u. G.P. MARZOLI:
Grundsätzliches zur endokrinen Chirurgie und Therapie
maligner Tumoren.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 295 (1960), 96
- 53) WIEDEMANN, H.R.;
Über die zellkernmorphologische Geschlechtsdiagnostik
und ihre Bedeutung für die Heilkunde.
Med.Welt (1959), 1460

- 54) ZANELLA, E., A. PERACCHIA u. L. CHIAMPO:
Über die Bedeutungslosigkeit des Geschlechtschromatins
für die Behandlung von Tumoren hormonabhängiger Organe.
Zschr. f. Krebsforschg. 64 (1961), 83

Hiermit danke ich für hervorragende Beratung Herrn Priv.Doz.
Dr.med.Hupe, dem histologischen Labor der Chirurgischen Klinik
unter MTA. FrI. Zieger und dem histologischen Labor der Frauen-
klinik.

LEBENS LAUF .

=====

Am 2.2.1941 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Bodo Cabell und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Stutz in Kiel geboren. Nach der Ausbombung zogen wir 1944 nach Ascheberg/Holst. Dort ging ich von 1947 an dreieinhalb Jahre zur Volksschule. Dann zogen wir im Herbst 1950 nach Oberhausen-Sterkrade um. Dort besuchte ich die zweite Hälfte der vierten Volksschulklasse und anschließend neun Jahre lang das Neusprachliche (jetzige: Freiherr-vom-Stein-) Gymnasium. Am 12.3.1960 erlangte ich das Zeugnis der Reife. Vom 1.4.1960 bis 31.3.1961 leistete ich freiwillig meinen Grundwehrdienst vorzeitig ab (Abgangsrang: Fahnenjunker d. Res. der Sanitätstruppe).

Vom Sommersemester 1961 an studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg Humanmedizin. Am 9.3.1962 legte ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. In den Sommerferien 1962 diente ich 6 Wochen Wehrübung an der Sanitätsschule der Bundeswehr in München ab. Am 5.8.1963 bestand ich in Marburg die Ärztliche Vorprüfung. Dann folgten zwei Semester an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Anschließend setzte ich mein Studium in Marburg fort und beendete es am 7.2.67 mit erfolgreich bestandener Ärztlicher Prüfung.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg:

Amon, Berendes, Bickel, Bommer, Brück, Buchholz, Bücher, Dimroth, Dittrich, Dölle, Drawert, Exner, Ganz, Gedigk, Hamm, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Klingenberg, Knauff, Krönke, Lang, Linneweh, Mahr, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Petry, Roger, Rohen, Schlegel, Schleyer, Schmid, Schürmann, Schwaiger, Seidel, Siegert, Spiegelberg, Straub, Streicher, Stutte, Vogt, Walcher, Wendt.

in Bonn:

Bayer, Best, Böhm, Brinkmann, Dardenne, Domenjoz, Effenberger, von Eiff, Gropp, Habs, Haferkamp, Hamperl, Heymer, Hoffmann, Imdahl, Korte, Korth, Kuss, Lange, Langendörfer, Leinbrock, Leyhecker, Lund, Mehmke, Oberhoffer, Penitschk³, Piekarski, Rohr, Schaede, Schreiber, Seeliger, Söllner, Steudel, Vorlaender, Weigelin.

